

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

DAIANE SZCZERBOWSKI MONTES VIDAL

SÍNTESE TOTAL DE PRODUTOS NATURAIS ISOLADOS DE *Edessa meditabunda*
(HEMIPTERA: PENTATOMIDAE) E *Eleutherodactylus iberia* (ANURA:
ELEUTHERODACTYLIDAE)

CURITIBA

2016



DAIANE SZCZERBOWSKI MONTES VIDAL

SÍNTESE TOTAL DE PRODUTOS NATURAIS ISOLADOS DE *Edessa mediatubunda*
(HEMIPTERA: PENTATOMIDAE) E *Eleutherodactylus iberia* (ANURA:
ELEUTHERODACTYLIDAE)

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química, Setor de Ciências Exatas, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Química, área de concentração Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Paulo H. G. Zarbin

Curitiba

2016

V648s

Vidal, Daiane Szczerbowski Montes

Síntese total de produtos naturais isolados de *Edessa meditabunda* (hemiptera: pentatomidae) e *Eleutherodactylus iberia* (anura: eleutherodactylidae) / Daiane Szczerbowski Montes Vidal. – Curitiba, 2016. 242 f. : il. color. ; 30 cm.

Tese - Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química, 2016.

Orientador: Paulo H. G. Zarbin.

1. Química orgânica. 2. Produtos naturais. 3. Alcaloides. I. Universidade Federal do Paraná. II. Zarbin, Paulo H. G.. III. Título.

CDD: 547

TERMO DE APROVAÇÃO

**SÍNTESE TOTAL DE PRODUTOS NATURAIS ISOLADOS DE *EDESSA*
MEDITABUNDA (HEMIPTERA: PENTATOMIDAE) E
ELEUTHERODACTYLUS IBERIA (ANURA:
ELEUTHERODACTYLIDAE)**

por

DAIANE SZCZERBOWSKI MONTES VIDAL

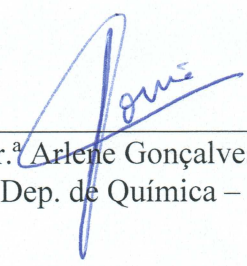
Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor no Programa de Pós-Graduação em Química, pela Comissão Examinadora composta por:



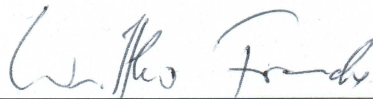
Prof. Dr. Paulo Henrique Gorgatti Zarbin
Orientador
Dep. de Química – UFPR



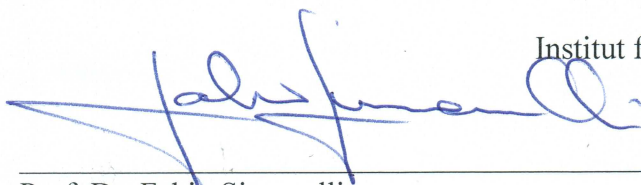
Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli
Instituto de Química – UNICAMP



Prof.^a Dr.^a Arlene Gonçalves Corrêa
Dep. de Química – UFSCar



Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Wittko Francke
Institut für Organische Chemie - Universität Hamburg



Prof. Dr. Fabio Simonelli
Dep. de Química – UFPR

Curitiba, 26 de fevereiro de 2016.

Dedico este trabalho

à minha família, que sempre esteve ao meu lado e por me amar incondicionalmente. Especialmente para minha mãe por todo amor e carinho com que se doa por nós.

ao meu amado esposo Diogo, que é minha inspiração e orgulho nessa jornada! Obrigada por todo amor e alegria que trouxe à minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família por tantos momentos que superamos juntos. Obrigada por me amarem, ajudarem, apoiarem e compreenderem os momentos de ausência. Agradeço à Deus por tantas bençãos que derramou sobre nós e todos os caminhos que traçou em minha vida.

Agradeço ao Prof Dr Paulo Zarbin pela confiança e orientação para realizar este trabalho e pela sua amizade e todas oportunidades ao longo destes anos.

Ao Prof Dr Stefan Schulz por ter me aceitado prontamente em seu grupo de pesquisa e todas orientações valiosas que me deu durante o período que passei na TU-Braunschweig.

O Prof Dr Wittko Francke foi uma inspiração quando entrei para área de Ecologia Química e fico muito feliz e agradecida por ter me aconselhado durante meu doutorado e pelas contribuições em diversas parcerias. Agradeço por gentilmente ter aceitado participar da avaliação deste trabalho.

Agradeço à Profa Dra Ana Luisa Lacava Lordello e Prof Dr Leandro Piovan pelas contribuições na banca de qualificação. Agradeço à Profa Dra Beatriz Helena Lameiro de Noronha Sales Maia pela contribuição na banca de qualificação e durante as correções dos relatórios anuais.

Agradeço à Profa Dra Arlene G. Corrêa, Prof Dr Ronaldo A. Pilli e Prof Dr Fabio Simonelli por gentilmente terem aceitado participar da avaliação deste trabalho.

Ao Prof Dr Alfredo R. M. Oliveria que me orientou no meu mestrado e por quem tenho um carinho muito grande. Obrigada por tantas discussões e conselhos ao longo destes anos de convivência, especialmente durante o período do doutorado.

À Prof Dr Maria Aparecida por toda ajuda, consideração, conselhos e amizade. Ao Angelo que sempre ouviu e discutiu comigo todas minhas dúvidas, sempre me ajudando e fornecendo valiosas repostas práticas e teóricas.

À Profa Dra Sônia Zawaski por disponibilizar o equipamento para realização das reações de ozonólise.

À todos funcionários do Departamento de Química da UFPR que ao longo destes 11 anos que passei nessa Universidade me ajudaram cada um da sua forma. Agradeço

especialmente à todos Professores que foram meus mestres e me ensinaram tudo o que sei.

Aos amigos do Laboratório de Semioquímicos por deixarem a caminhada mais leve, agradável e divertida.

Aos amigos do Laboratório CEPESQ Douglas e Debora que me ajudaram muito em momentos finais desse trabalho.

À todos amigos do Laboratório de Síntese Orgânica. Ao Murilo, Zé, Gui e todos integrantes da nova geração desse laboratório.

Aos colegas do grupo de pesquisa do Prof Dr Stefan por terem me acolhido durante o período na Alemanha, especialmente ao Florian Mann, Tim Gauger e meu amigo Srinivasa Ravella.

À CAPES pela bolsa de doutorado concedida, assim como a bolsa sanduíche para desenvolver a pesquisa na Alemanha. Agradeço também aos demais órgãos de fomento pelas verbas para manter os recursos de laboratório, principalmente ao INCT Semioquímicos na Agricultura.

Aos muitos amigos que fiz durante todos os felizes anos de química na UFPR.

RESUMO

Este trabalho aborda a síntese de produtos naturais de duas espécies, um percevejo que tem como feromônio sexual ésteres de cadeia longa com ramificações metílicas e uma espécie de rã que apresenta alcaloides em sua pele com função de defesa. Portanto esta tese está dividida em dois capítulos, sendo que em ambos foram abordadas a visão retrossintética das estruturas e desenvolvimento de rota sintética para obtenção dos compostos desejados. O primeiro capítulo aborda a síntese de estereoisômeros do componente majoritário do feromônio sexual do percevejo *Edessa mediatubunda*, que é uma praga da soja. O Brasil é o segundo maior produtor mundial deste grão e anualmente cerca de 20% da produção é perdida devido à pragas, principalmente mariposas e percevejos. *E. mediatubunda* faz parte de um importante complexo de percevejos que atacam a cultura de soja. O foco principal de alimentação desta espécie não é o grão da soja, como comumente ocorre com pentatomídeos, mas sim a seiva do caule, causando lesões escuras que levam à uma alta taxa de mortalidade das plantas. Um estudo previamente realizado no Laboratório de Semioquímicos identificou através da síntese dos componentes o feromônio sexual liberado por machos dessa espécie como sendo o 4,8,12-trimetilpentadecanoato de metila como componente majoritário e 4,8,12-trimetiltetradecanoato de metila como minoritário. Bioensaios em olfatômetro em Y mostraram que o componente majoritário sintético é tão atrativo para fêmeas quanto o extrato natural. É conhecido que a estereoquímica tem papel fundamental no processo de atratividade entre os insetos, sendo que cada estereoisômero pode desencadear uma diferente resposta no organismo. Portanto nesta parte do trabalho foi realizada a síntese de quatro estereoisômeros do componente majoritário, no intuito de determinar a estereoquímica absoluta do composto produzido pelos machos. Blocos de construção quiral foram obtidos partindo de compostos comercialmente disponíveis com estereoquímica definida, (*R*) ou (*S*)-citronelol e (*S*)-(-)-3-hidróxi-2- metilpropionato de metila. Estes blocos foram acoplados através de reações de Grignard, levando à obtenção dos estereoisômeros 4*R*,8*S*,12*S*, 4*R*,8*R*,12*S*, 4*S*,8*S*,12*S* e 4*R*,8*R*,12*R*-4,8,12-trimetilpentadecanoato de metila. A estereoquímica do composto natural ainda não foi determinada pois não foi possível alcançar uma resolução satisfatória do racemato deste composto.

No segundo capítulo desta tese está apresentado o estudo de alcaloides isolados da pele de rãs da espécie *Eleutherodactylus iberia*. Diversos anuros apresentam um

arsenal químico poderoso em sua pele para utilizar como proteção contra bactérias e fungos. Famílias de anuros conhecidas como rãs venenosas são caracterizadas por possuir alcaloides em suas secreções da pele e por apresentarem a capacidade de sequestrar seus compostos de defesa de sua dieta de artrópodes, normalmente formigas e ácaros, sendo que a espécie *Eleutherodactylus iberia* foi a mais recente a ter esta capacidade identificada. Em estudos anteriores, alcaloides foram encontrados nos extratos da pele de *E. iberia*, porém dois alcaloides piperidínicos de estrutura inédita não foram identificados. Neste estudo foram feitas propostas estruturais para estes compostos, sendo estas o 9-(1,6-dimetilpiperidin-2-ila)nonan-1,2-diol e 9-(1,6-dimetilpiperidin-2-ila)nonan-2-ol. Rota sintéticas para obtenção destes alcaloides foram desenvolvidas e após a síntese dos dois compostos, estes apresentaram espectros de massas muito semelhantes com os dos compostos naturais. Novos extratos naturais de pele deverão ser obtidos para que seja possível realizar a coinjeção com os compostos sintéticos para confirmação das estruturas.

Palavras-chave: síntese total, produtos naturais, semioquímicos, alcaloides, *Edessa mediatunda* e *Eleutherodactylus iberia*.

ABSTRACT

This project describes the synthesis of natural products of two species, a stink bug that present as sex pheromone esters with long chain and methyl branches and a frog species that has in the skin alkaloids used for protection. In this way this thesis is separated in two chapters, and in both the retrosynthetic view of the structures and the development of a synthetic route to obtain the desired compounds were discussed. The first chapter describes the synthesis of stereoisomers of the major component of the sex pheromone of *Edessa meditabunda*, which is a soybean pest. Brazil is the second world producer of this bean and annually 20% of the production is lost due to pests, mainly moths and stink bugs. *E. meditabunda* is part of an important complex of stink bugs that occur in soybean. The main feeding focus of this species is not the grain of soybeans as commonly occurs with pentatomids, but rather the sap of the stem, causing dark lesions that leads to a high mortality rate of the plants. Study previously developed in Laboratório de Semioquímicos identified through synthesis of the components the sex pheromone released by males of the species as methyl 4,8,12-trimethylpentadecanoate as major component and methyl 4,8,12-trimethyltetradecanoate as minor compound. Bioassays in Y olfactometer showed that the major synthetic compound is as attractive to females as the natural extract. It is known that stereochemistry has a fundamental role in the attractiveness process between insects and each stereoisomer can trigger a different response in the organism. In this part of the study it was performed the synthesis of four stereoisomers of the major component aiming to determine the absolute stereochemistry of the natural compound produced by males. Chiral building blocks were obtained starting from commercially available compounds with defined stereochemistry, (*R*) or (*S*)-citronellol and methyl (*S*)-(-)-3-hydroxy-2-methylpropionate. These blocks were coupled through Grignard reactions, leading to the stereoisomers methyl 4*R*,8*S*,12*S*, 4*R*,8*R*,12*S*, 4*S*,8*S*,12*S* and 4*R*,8*R*,12*R*-4,8,12-trimethylpentadecanoate. The stereochemistry of the natural compound is still not determined because it was not possible to achieve a satisfactory resolution of the racemate.

In the second chapter of this thesis, it is presented the study of alkaloids isolated from the skin of the frog species *Eleutherodactylus iberia*. Several anurans present a powerful chemical arsenal in the skin to use as protection against bacteria and fungus. Anurans families known as poison frogs are characterized to possess alkaloids in their skin secretions and present the capacity of sequester their defense compounds from the diet of

arthropods, usually ants and mites. The specie *Eleutherodactylus iberia* was the most recent one to have this capacity identified. In previous works, alkaloids were identified in skin extracts of *E. iberia*, but two piperidinic alkaloids of novel structure were not identified. In the present work structural proposes were made for these unknown compounds, these being 9-(1,6-dimethylpiperidin-2-yl)nonane-1,2-diol e 9-(1,6-dimethylpiperidin-2-yl)nonane-2-ol. Synthetic routes were developed for the obtainment of the alkaloids and after the synthesis of the two proposed structures they presented mass spectra very similar with the ones from the natural compounds. New natural extracts from skin must be obtained so it is possible to make the coinjection with the synthetic compounds to confirm the structures.

Keywords: total synthesis, natural products, semiochemicals, alkaloids, *Edessa meditabunda* e *Eleutherodactylus iberia*.

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1: Rota de síntese utilizada para obtenção dos compostos do feromônio sexual de <i>Edessa meditabunda</i>	15
Esquema 2: A) Estrutura formada através da sequência iniciando-se os acoplamentos entre os blocos A(S) e C e B) Estrutura formada através da sequência iniciando-se os acoplamentos com os blocos B(S) e C	18
Esquema 3: Rota para síntese dos blocos de construção A (4) e B (6)	19
Esquema 4: Mecanismo da reação de Appel para obtenção do brometo 2	20
Esquema 5: Mecanismo da reação de ozonólise do alceno 2	22
Esquema 6: Complexação do íon de lítio com o grupo tosilato, levando à redução seletiva do carbono ligado a este grupamento	25
Esquema 7: Rota sintética do bloco de construção C (10)	27
Esquema 8: Rota para obtenção do tosilato 2 <i>R</i> ,6 <i>R</i> -(13).....	30
Esquema 9: Rota para obtenção do álcool 4 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,12 <i>S</i> -(15)	34
Esquema 10: Obtenção do primeiro isômero do éster (4 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,12 <i>S</i> -(17)) produzido por machos de <i>Edessa meditabunda</i>	36
Esquema 11: Rota para obtenção do isômero 4 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,12 <i>S</i> -(17).....	37
Esquema 12: Obtenção do composto 2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> -(20) a partir do intermediário 4 <i>R</i> ,8 <i>R</i> -(11)	40
Esquema 13: Rota para obtenção do isômero 4 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>S</i> -(15).....	44
Esquema 14: Rota para obtenção do estereoisômero 4 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> -(17)	48
Esquema 15: Proposta de fragmentação da molécula do éster 17	49
Esquema 16: Esquema de biossíntese da rota do acetato	51
Esquema 17: Síntese do reagente de Ohruí, utilizado na separação de álcoois de cadeia longa com ramificações metílicas.....	54
Esquema 18: Derivatização do álcool racêmico 15 com o reagente de Ohruí	56
Esquema 19: Proposta estrutural para o composto A e os possíveis mecanismos de α -clivagem para a molécula	77
Esquema 20: Novas propostas para as estruturas dos compostos presentes no extrato de pele e a fragmentação para o álcool secundário	78
Esquema 21: Retrossíntese das estruturas propostas para os alcaloides	80
Esquema 22: Rota sintética para obtenção do bromo-alceno 27	81
Esquema 23: Mecanismo da reação de oxidação de Parikh-Doering.....	82

Esquema 24: Síntese da imina 30	84
Esquema 25: Rota para obtenção do composto 33	85
Esquema 26: Mecanismo do rearranjo de Beckmann para formação do anel piperidínico	89
Esquema 27: Mecanismo de redução do intermediário do rearranjo de Beckmann levando à formação do anel com configuração cis.....	90
Esquema 28: Rota sintética para obtenção dos alcaloides 36 e 38.....	92

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Classificação dos semioquímicos.....	4
Figura 2: Estrutura do <i>Bombikol</i> e da <i>exo-brevicomina</i> e imagem dos indivíduos das espécies <i>B. mori</i> (Linnaeus, 1758) e <i>D. brevicomis</i> (LeConte, 1876).....	5
Figura 3: Estrutura do (<i>R</i>)-(<i>Z</i>)-14-metil-8-hexadecen-1-ol e imagem de um indivíduo da espécie <i>Trogoderma inclusum</i> (LeConte, 1854).....	6
Figura 4: Compostos naturais e sintéticos comumente aplicados na síntese enantiosseletiva de feromônios contendo ramificações metílicas	7
Figura 5: Fêmea da espécie <i>Ecdytolopha aurantiana</i> e os dois componentes do feromônio sexual, acetato de (<i>E</i>)-dodec-8-en-1-ila e (<i>E</i>)-dodec-8-en-1-ol	9
Figura 6: Feromônios sexuais identificados na família Pentatomidae, acompanhado do ano da identificação. As espécies assinaladas com asterisco foram identificadas no Laboratório de Semioquímicos – UFPR.....	11
Figura 7: <i>E. meditabunda</i> e os danos causados à cultura de soja (Fotos: Mauro Rodrigues)	12
Figura 8: Comparação dos extratos de machos e fêmeas de <i>Edessa meditabunda</i> com ampliação da região dos compostos macho específicos	13
Figura 9: Análise de CG-EAD empregando-se extratos de macho e antenas de fêmeas de <i>E. meditabunda</i>	14
Figura 10: Proposta das estruturas dos componentes do feromônio sexual de <i>E. meditabunda</i>	14
Figura 11: Divisão do 4,8,12-trimetilpentadecanoato de metila em três blocos de construção, juntamente com as estruturas destes blocos	17
Figura 12: Espectro de massas do brometo 2 e a molécula com os fragmentos destacados	21
Figura 13: Espectro de RMN de ¹³ C e DEPT 135 (superior) (CDCl ₃ , 75 MHz) do brometo 2.....	21
Figura 14: Espectro de RMN de ¹³ C e DEPT 135 (superior) (CDCl ₃ , 75 MHz) do álcool 3	23
Figura 15: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz) do álcool 3	23
Figura 16: Espectro de RMN de ¹³ C e DEPT 135 (superior) (CDCl ₃ , 75 MHz) do bloco de construção A (4).....	24

Figura 17: Espectro de massas do tosilato 5 e fragmentos destacados para o composto 25	
Figura 18: Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (superior) (CDCl_3 , 75 MHz) do bloco B (6).....	26
Figura 19: Espectro de massas do brometo 6	27
Figura 20: Espectro de massas do éster 8 com os fragmentos destacados	28
Figura 21: Espectro de massas do álcool 9	28
Figura 22: Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (superior) (CDCl_3 , 75 MHz) do bloco C (10).....	29
Figura 23: Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (superior) (CDCl_3 , 50 MHz) do composto 4 <i>R</i> ,8 <i>R</i> -11	31
Figura 24: Espectro na região do infravermelho do composto 4 <i>R</i> ,8 <i>R</i> -11	32
Figura 25: Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT135 (superior) (CDCl_3 , 50 MHz) do álcool 2 <i>R</i> ,6 <i>R</i> -12.....	33
Figura 26: Espectro de massas do tosilato 2 <i>R</i> ,6 <i>R</i> -13 com fragmentos destacados	33
Figura 27: Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (superior) (CDCl_3 , 50 MHz) do tosilato 2 <i>R</i> ,6 <i>R</i> -13	34
Figura 28: Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (superior) (CDCl_3 , 50 MHz) do composto de acoplamento 4 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,12 <i>S</i> -(14)	35
Figura 29: Espectro de massas do álcool 4 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,12 <i>S</i> -15	36
Figura 30: Espectro de massas do ácido 4 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,12 <i>S</i> -(16)	37
Figura 31: Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (superior) (CDCl_3 , 100 MHz) do isômero 4 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,12 <i>S</i> -(17)	38
Figura 32: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do isômero 4 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,12 <i>S</i> -(17)	39
Figura 33: Espectro de massas do álcool 4 <i>R</i> ,8 <i>R</i> -(18).....	40
Figura 34: Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (superior) (CDCl_3 , 50 MHz) do álcool 4 <i>R</i> ,8 <i>R</i> -(18)	41
Figura 35: Espectro na região do Infravermelho do álcool 4 <i>R</i> ,8 <i>R</i> -(18)	42
Figura 36: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do tosilato 4 <i>R</i> ,8 <i>R</i> -(19).....	42
Figura 37: Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (superior) (CDCl_3 , 50 MHz) do composto 2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> -(20)	43
Figura 38: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do álcool 2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> -(21).....	44
Figura 39: Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135(superior) (CDCl_3 , 75 MHz) do tosilato 2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> -(22).....	45
Figura 40: Espectro na região do infravermelho do tosilato 2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> -(22).....	46

Figura 41: Espectro de massas do composto 14	47
Figura 42: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do álcool 4 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>S</i> -(15).....	47
Figura 43: Espectro de massas do éster 17 e os fragmentos destacados	49
Figura 44: Estrutura dos quatro isômeros sintetizados e seus respectivos rendimentos globais.....	50
Figura 45: Unidades utilizadas na provável biossíntese do 4,8,12-trimetilpentadecanoato de metila	52
Figura 46: Compostos utilizados na tentativa de resolução do racemato por CG para determinação da estereoquímica absoluta	53
Figura 47: A estrutura helicoidal formada entre o reagente de Ohruí e um ácido graxo B indução de campo quiral.....	54
Figura 48: Resolução dos oito isômeros possíveis do 5,8-dimetil-8-pentacosanol derivatizado com o reagente de Ohruí	55
Figura 49: Análise em cromatografia líquida do racemato do álcool derivatizado com o reagente de Ohruí.....	56
Figura 50: Análises realizadas com a derivatização do 4,8,12,16-tetrametilheptadecanol com diferentes agentes quirais (modificado de Ohruí 2008).....	57
Figura 51: método de extração das secreções das glândulas dorsais de <i>Litoria caerulea</i> utilizando estímulo elétrico	62
Figura 52: (A) separação das secreções de machos (a) e fêmeas (b) por cromatografia líquida de alta eficiência de <i>Litoria splendida</i> (B). (Adaptado de Wabnitz 1999)	65
Figura 53: Estrutura tridimensional da splendipherin.(Adaptado de Cummins 2012)...	66
Figura 54: Imagem ventral e dorsolateral de macho de <i>Mantidactylus multiplicatus</i> (esquerda) e macho de <i>Gephyromantis decaryi</i> (direita). Abaixo, uma visão interna da glândula de G. decaryi. (Adaptado de Poth 2012).....	67
Figura 55: Estrutura dos componentes do feromônio de <i>Mantidactylus multiplicatus</i> ..	68
Figura 56: Estrutura do componente presente em <i>M. femoralis</i> (E) e <i>gephyromantolide</i> A composto majoritário de <i>Gephyromantis boulengeri</i>	69
Figura 57: Localização geográfica onde os indivíduos foram coletados. As diferentes marcas na tabela indicam a quantidade encontrada de cada composto em relação ao maior pico: XXX - 30-100%, XX - 10-30%, X – 1-10% e 0 – abaixo de 1%. (Adaptado de Poth 2012).....	69
Figura 58: Estrutura dos dois compostos identificados em extratos de <i>Hyperolius cinnamomeoventris</i> (K) e de <i>Hyperolius kivuensis</i> (L)	71

Figura 59: Estruturas comuns encontradas em diferentes espécies de rãs venenosas	72
Figura 60: Indivíduo da espécie <i>Eleutherodactylus iberia</i>	73
Figura 61: Alcaloides identificados em extratos de pele de macho da espécie <i>E. iberia</i> e as possíveis fontes para dois deles já descritos em ácaros e/ou formigas	75
Figura 62: Cromatograma de análise de GC-MS de extrato da pele de um macho da espécie <i>E. iberia</i>	75
Figura 63: Espectro de massas dos compostos A e B	76
Figura 64: Espectro de massas do composto sintético da proposta estrutural para o componente A.....	77
Figura 65: Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT135 (superior) (CDCl_3 , 75 MHz) do bromo-álcool 25	81
Figura 66: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do aldeído 26	83
Figura 67: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do bromo-alceno 27	83
Figura 68: Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (superior) (CDCl_3 , 75 MHz) da imina 30	84
Figura 69: Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (superior) (CDCl_3 , 75 MHz) da cetona 31	86
Figura 70: Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (superior) (CDCl_3 , 75 MHz) da oxima 32	87
Figura 71: Espectro na região do infravermelho da oxima 32	88
Figura 72: Espectro de massas da amina 33 com os fragmentos destacados para a molécula	90
Figura 73: Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (superior) (CDCl_3 , 75 MHz) da amina 33	91
Figura 74: Expansão do espectro de NOESY (CDCl_3 , 150 MHz) do composto <i>N</i> -dimetilado correspondente ao 33	93
Figura 75: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto formilado 34.....	94
Figura 76: Espectro de massas do composto formilado 34	94
Figura 77: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto <i>N</i> -metilado 35... 95	
Figura 78: Espectro de massas do composto <i>N</i> -metilado 35	95
Figura 79: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz) do composto di-idroxilado 36	96
Figura 80: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) do composto 36.....	97

Figura 81: Expansão do espectro de HSQC (CDCl ₃ , 600 MHz) do diol 36, mostrando a correlação entre os carbonos do anel ligados ao nitrogênio e seus respectivos hidrogênios	97
Figura 82: Expansão do espectro de HSQC (CDCl ₃ , 600 MHz) do diol 36, mostrando a correlação entre os carbonos carbinólicos e seus respectivos hidrogênios	98
Figura 83: Expansão do espectro de HMBC (CDCl ₃ , 600 MHz) do diol 36 mostrando a correlação à longa distância dos hidrogênios da metila ligada ao nitrogênio e os demais carbonos ligados à este átomo	98
Figura 84: Espectro de massas do composto sintético 36 (superior) e do composto natural B presente nos extratos de pele de rãs da espécie <i>E. iberia</i> (inferior).....	99
Figura 85: Espectro de massas do epóxido 37.....	100
Figura 86: Espectro de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ , 150 MHz) do álcool secundário 38	101
Figura 87: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 600 MHz) do álcool secundário 38	101
Figura 88: Expansão do espectro de HSQC (CDCl ₃ , 600 MHz) do álcool secundário 38, mostrando a correlação entre o carbono carbinólico e o respectivo hidrogênio ligado à ele	102
Figura 89: Expansão do espectro de HMBC (CDCl ₃ , 600 MHz) do álcool secundário 38 mostrando a correlação à longa distância dos hidrogênios da metila ligada ao nitrogênio e os demais carbonos ligados à este átomo.....	102
Figura 90: Expansão do espectro de COSY (CDCl ₃ , 600 MHz) do álcool secundário 38 mostrando a correlação entre os hidrogênios ligados aos carbonos do anel conectados ao nitrogênio.....	103
Figura 91: Espectro de massas do composto sintético 38 (superior) e do composto natural A presente nos extratos de pele de rãs da espécie <i>E. iberia</i> (inferior).....	104
Figura 92: Compostos identificados em formigas da espécie <i>Solenopsis saevissima</i> ..	104

LISTA DE ABREVIATURAS

AD-mix- α	Mistura comercial de $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$, K_2CO_3 , $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ e $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$
CCD	Cromatografia em camada delgada
CG	Cromatografia gasosa
CG-EAD	Cromatografia gasosa acoplada à eletroantenografia
CG-EM	Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
d	duplete
DCM	Diclorometano
DEPT	Do inglês, <i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
DIBAL-H	Hidreto de di-isobutilalumínio
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMSO	Dimetilsulfóxido
dt	duplo tripleto
<i>e</i>	Elétron
EDC	Cloridrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropila)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
EM	Espectrometria de massas
Et_3N	Trietilamina
FID	Detector de ionização em chama (do inglês, <i>flame ionization detector</i>)
IV	Espectroscopia no infravermelho
J	Constante de acoplamento, em Herz
LDA	Di-isopropilamideto de lítio
LiAlH_4	Tetraidroaluminato de lítio
MeOH	Metanol
MsCl	Cloreto de mesila
<i>m/z</i>	Relação massa/carga
NaBH_4	Tetraidrobórato de sódio
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butillítio
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NOESY	Do inglês, <i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>
<i>p</i> -TSA	Ácido <i>p</i> -toluenosulfônico (do inglês, <i>p-toluenesulfonic acid</i>)
Py	Piridina
RMN	Ressonância magnética nuclear

s	simpleto
T.A.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoreto de tetra- <i>n</i> -butilamônio (do inglês, <i>tetrabutylammonium fluoride</i>)
td	triplo duplete
THF	Tetraidrofurano
THP	Tetraidropirano
$[\alpha]_D$	Rotação óptica específica
δ	Deslocamento químico
ν	Número de onda

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	ii
RESUMO	iv
ABSTRACT	vi
ÍNDICE DE ESQUEMAS.....	viii
ÍNDICE DE FIGURAS	x
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xv
APRESENTAÇÃO.....	1
Capítulo I – Síntese de estereoisômeros do 4,8,12-trimetilpentadecanoato de metila, componente majoritário do feromônio sexual de <i>Edessa meditabunda</i> (Hemiptera: Pentatomidae).....	2
1. INTRODUÇÃO.....	3
1.1 Ecologia química	3
1.2 Semioquímicos.....	3
1.3 Estereoquímica e bioatividade dos semioquímicos	5
1.4 O manejo integrado de pragas.....	8
1.5 Soja e a família pentatomidae	9
1.6 Identificação e síntese do racemato dos componentes do feromônio sexual de <i>E. meditabunda</i>	12
2. OBJETIVOS	16
2.1 Objetivo geral	16
2.2 Objetivos específicos	16
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	17
3.1 Análise estrutural	17
3.2 Visão geral da síntese dos blocos A e B	19
3.2.1 Síntese do bloco de construção A	20
3.2.2 Síntese do bloco de construção B.....	24

3.3 Síntese do bloco de construção C	27
3.4 Reações de acoplamento entre os blocos de construção	29
3.4.1 Síntese dos isômeros 4 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,12 <i>S</i> -(17) e 4 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,12 <i>S</i> -(17)	30
3.4.2 Síntese dos isômeros 4 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>S</i> -(17) e 4 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i> -(17)	39
3.5 Rota biossintética para obtenção do composto natural e resolução do racemato.....	50
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	59
Capítulo II – Síntese de alcaloides piperidínicos encontrados na pele de rãs da espécie <i>Eleutherodactylus iberia</i> (Anura: Eleutherodactylidae).....	60
5. INTRODUÇÃO.....	61
5.1 Semioquímicos em anfíbios anuros	61
5.2 Feromônios em anfíbios.....	63
5.3 Rãs venenosas (<i>poison frogs</i>).....	72
5.4 Estudos com <i>Eleutherodactylus iberia</i> (Estrada & Hedges 1996).....	73
6. OBJETIVOS	79
6.1 Objetivo geral	79
6.2 Objetivos específicos	79
7. RESULTADOS E DISCUSSÃO	80
7.1 Análise retrossintética dos alcaloides	80
7.2 Obtenção do bromo-alceno 27 e da imina 30	80
7.3 Obtenção do anel piperidínico através do rearranjo de Beckmann.....	85
7.4 Obtenção das estruturas propostas dos alcaloides contidos na pele de <i>E. iberia</i> ..	91
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	106
9. CONCLUSÃO GERAL	107
10. MATERIAIS E METODOLOGIAS	108
10.1 Generalidades.....	108
10.2 Metodologias do Capítulo I	109
10.2.1 Método de preparo do (6 <i>R</i>)- ou (6 <i>S</i>)-8-bromo-2,6-dimetiloct-2-eno (2): ...	109

10.2.2 Método de preparo do (4 <i>R</i>) ou (4 <i>S</i>)-6-bromo-4-metilhexan-1-ol (3):.....	110
10.2.3 Método de preparo do (4 <i>R</i>) ou (4 <i>S</i>)-(6-bromo-4-metilhexil)oxi (<i>terc</i> -butil)dimetilsilano (4) (Bloco A):	111
10.2.4 Método de preparo do (4 <i>S</i>)-6-bromo-4-metilhexil-4-metilbenzenosulfonato (5):	111
10.2.5 Método de preparo do (3 <i>S</i>)-1-bromo-3-metilhexano (6) (Bloco B):.....	112
10.2.6 Método de preparo do (2 <i>S</i>)-2-metil-3-(tetraidro-2 <i>H</i> -piran-2-iloxi)-propanoato de metila (8):	113
10.2.7 Método de preparo do (2 <i>R</i>)-2-metil-3-(tetraidro-2 <i>H</i> -piran-iloxi)propan-1-ol (9):	114
10.2.8 Método de preparo do 4-metilbenzenossulfonato de (2 <i>S</i>)-2-metil-3-(tetraidro-2 <i>H</i> -piran-2-iloxi)propila (10) (Bloco C):	114
10.2.9 Método de preparo do (4 <i>S</i> ,8 <i>R</i>) ou (4 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)-4,8-dimetil-9-(tetraidro-2 <i>H</i> -piran-2-iloxi)-noniloxi- <i>terc</i> -butildimetilsilano (11):	115
10.2.10 Método de preparo do (2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>) ou (2 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-9-(<i>terc</i> -butildimetilsililoxi)-2,6-dimetilnonan-1-ol (12):	117
10.2.11 Método de preparo do 4-metilbenzenosulfonato de (2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>) ou (2 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-9-(<i>terc</i> -butildimetilsililoxi)-2,6-dimetilnonila (13):	118
10.2.12 Método de preparo do <i>terc</i> -butildimetil-(4 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i>) ou <i>terc</i> -butildimetil-(4 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,12 <i>S</i>) ou <i>terc</i> -butildimetil-(4 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>S</i>) ou <i>terc</i> -butildimetil-(4 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,12 <i>S</i>)-4,8,12-trimetilpentadeciloxisilane (14):	119
10.2.13 Método de preparo do (4 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i>) ou (4 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,12 <i>S</i>) ou (4 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>S</i>) ou (4 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,12 <i>S</i>)-4,8,12-trimetilpentadecan-1-ol (15):.....	120
10.2.14 Método de preparo do ácido (4 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i>) ou (4 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,12 <i>S</i>) ou (4 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>S</i>) ou (4 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,12 <i>S</i>)-4,8,12-trimetilpentadecanóico (16):.....	122
10.2.15 Método de preparo do ácido (4 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>R</i>) ou (4 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,12 <i>S</i>) ou (4 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,12 <i>S</i>) ou (4 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,12 <i>S</i>)-4,8,12-trimetilpentadecanoato de metila (17):.....	123
10.2.16 Método de preparo do (4 <i>S</i> ,8 <i>R</i>) ou (4 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)-4,8-dimetil-9-(tetraidro-2 <i>H</i> -piran-2-iloxi)-nonan-1-ol (18):.....	124

10.2.17 Método de preparo do (4 <i>S</i> ,8 <i>R</i>) ou (4 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)-4,8-dimetil-9-(tetraidro-2 <i>H</i> -piran-2-iloxi)-nonil-4-metilbenzenosulfonato (19):	125
10.2.18 Método de preparo do (2 <i>R</i> ,6 <i>R</i>) ou (2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-(2,6-dimetil-noniloxi)-tetraidro-2 <i>H</i> -pirano (20):.....	126
10.2.19 Método de preparo do (2 <i>R</i> ,6 <i>R</i>) ou (2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-nonan-1-ol (21):	127
10.2.20 Método de preparo do (2 <i>R</i> ,6 <i>R</i>) ou (2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetilnonil-4-metilbenzenosulfonato (22):.....	128
10.2.21 Método de preparo do ácido (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(2,3- antracenodicarboximido) ciclohexanocarboxílico (Reagente de Ohruí):.....	129
10.2.22 Método de obtenção do composto derivatizado 23:.....	129
10.3 Metodologias do Capítulo II	130
10.3.1 Método de preparo do 8-bromo-octan-1-ol (25):	130
10.3.2 Método de preparo do 8-bromo-octanal (26):	131
10.3.3 Método de preparo do 9-bromonon-1-eno (27):	131
10.3.4 Método de preparo da <i>N</i> -ciclopentilidenociclohexanamina (30):	132
10.3.5 Método de preparo da 2-(non-8-en-1-ila)ciclopentanona (31):.....	133
10.3.6 Método de preparo da (<i>Z</i>)-2-(non-8-en-1-ila)ciclopentanona oxima (32):.	134
10.3.7 Método de preparo da 2-metil-6-(non-8-en-1-ila)piperidina (33):.....	135
10.3.8 Método de preparo do 2-metil-6-(non-8-en-ila)piperidina-1-carbaldeído (34):	136
10.3.9 Método de preparo da 1,2-dimetil-6-(non-8-en-1-ila)piperidina (35):.....	137
10.3.10 Método de preparo do 9-(1,6-dimetilpiperidin-2-ila)nonano-1,2-diol (36):	138
10.3.11 Método de preparo do 1,2-dimetil-6-(7-(oxiran-2-ila)heptila)piperidina (37):	138
10.3.12 Método de preparo do 9-(1,6-dimetilpiperidin-2-ila)nonan-2-ol (38):	139
11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	140
APÊNDICE I - ESPECTROS SELECIONADOS PARA O CAPÍTULO I.....	156
APÊNDICE II - ESPECTROS SELECIONADOS PARA O CAPÍTULO II.....	196

APRESENTAÇÃO

Esta tese de doutorado está dividida em dois capítulos:

Capítulo I – Síntese de estereoisômeros do 4,8,12-trimetilpentadecanoato de metila, componente majoritário do feromônio sexual de *Edessa meditabunda* (Hemiptera: Pentatomidae).

Parte do trabalho desenvolvida no Laboratório de Semioquímicos na Universidade Federal do Paraná, sob orientação do Professor Doutor Paulo Henrique Gorgatti Zarbin.

Capítulo II – Síntese de alcaloides piperidínicos encontrados na pele de rãs da espécie *Eleutherodactylus iberia* (Anura: Eleutherodactylidae).

Parte do trabalho desenvolvida no Institut für Organische Chemie na Technische Universität Braunschweig na Alemanha, sob orientação do Professor Doutor Stefan Schulz.

Capítulo I – Síntese de estereoisômeros do 4,8,12-trimetilpentadecanoato de metila, componente majoritário do feromônio sexual de *Edessa meditabunda* (Hemiptera: Pentatomidae).

1. INTRODUÇÃO

1.1 Ecologia química

O termo ecologia foi definido em 1886 por Ernst Haeckel como a ciência que estuda interações entre os organismos e entre organismos e seu ambiente; o estudo das substâncias químicas envolvidas nesse processo é conhecido como ecologia química.^[1] A compreensão ecológica dos produtos naturais que mediam interações dentro e entre organismos pode ser considerado o principal objetivo da ecologia química e o conhecimento da natureza dos metabólitos que mediam tais interações é central nessa área. A identificação destes compostos bioativos abre diversas possibilidades, desde estudo fundamental do papel biológico das substâncias,^[2] investigações gerais de fisiologia e ecologia de um organismo até a manipulação de um ecossistema inteiro.^[3] Estas moléculas sinalizadoras motivam muitos estudos em pesquisa básica mas também apresentam diversos outros interesses como comercial, por exemplo, como no controle integrado de pragas ou ainda, medicinal uma vez que diversos destes compostos são utilizados para defesa destes organismos; um exemplo recente foi a descoberta de um peptídeo utilizado pela vespa brasileira *Polybia paulista* contra bactérias, sendo que este composto apresentou alta atividade no combate de células cancerígenas sem afetar células saudáveis.^[4] Esse é um exemplo de semioquímicos, que são moléculas biofuncionais que espalham informações entre os indivíduos, evocando respostas comportamentais ou fisiológicas nos organismos receptores. Após a publicação do livro “*Chemical Ecology*” em 1970 e a criação do periódico “*Journal of Chemical Ecology*” em 1974, o termo ecologia química passou a ser amplamente aceito e aplicado como uma nova linha de pesquisa e estudos da química e biologia dos semioquímicos.^[5]

1.2 Semioquímicos

Todos os seres vivos, uma vez sendo constituintes de um mesmo ecossistema, tem a capacidade e necessidade de se comunicar de forma inter e intraespecífica. De forma geral, esta comunicação ocorre através de estímulos óticos, auditivos, vibracionais e táteis.^[6] Além destes meios, muitas criaturas utilizam sinais químicos, chamados de semioquímicos, como fonte de informação sobre o mundo ao redor delas.^[7, 8] Estas substâncias tem a finalidade de mediar diversos comportamentos tais como localização de presas, seleção de plantas hospedeiras, atração de parceiro sexual, organização de atividades sociais, induzir comportamentos, tais como de defesa, agregação ou dispersão,

entre outras.^[9, 10]

O termo semioquímicos deriva do grego (*semeîon* = sinal), significando, então, sinais químicos.^[5] Essas substâncias são separadas em dois grupos, feromônios e aleloquímicos. Os feromônios são moléculas biofuncionais utilizadas na comunicação de indivíduos da mesma espécie. Já os aleloquímicos são moléculas biofuncionais usadas na comunicação de indivíduos pertencentes à espécies diferentes; a palavra deriva do grego “*allelon*” que significa de cada um.^[11] Semioquímicos são classificados de acordo com o tipo de comportamento que provocam (Figura 1).^[12]

Os aleloquímicos diferenciam-se de acordo com o tipo de organismo que está sendo beneficiado na comunicação. Cairomônios são sinais químicos que, quando liberados, beneficiam somente o agente receptor. Alomônios, ao contrário, favorecem somente o emissor. Já os sinomônios favorecem tanto o agente emissor como o receptor do sinal.^[13]

Sinais emitidos por meio de feromônios podem atuar de forma prolongada na fisiologia e desenvolvimento dos insetos (denominados “preparadores”) ou podem provocar mudança imediata no comportamento dos indivíduos (denominados “desencadeadores”). Estes feromônios podem atuar como atraentes sexuais, marcadores de trilhas, ou propiciar comportamentos de agregação, alarme, dispersão, entre outros.

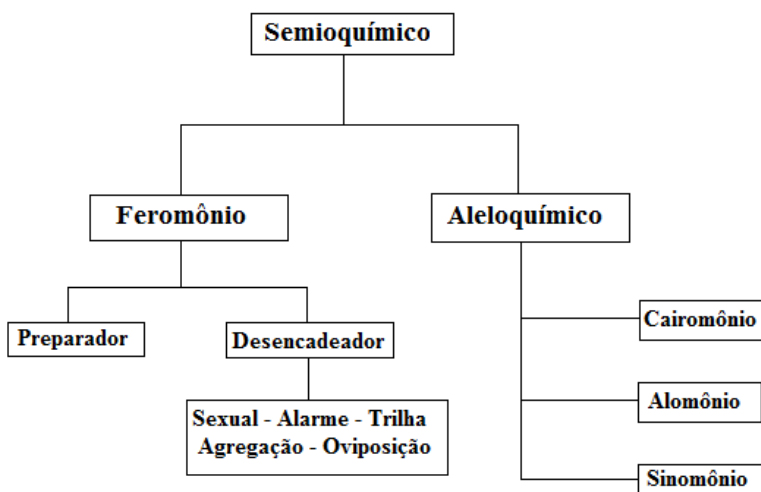


Figura 1: Classificação dos semioquímicos

O termo feromônio foi introduzido por Karlson e Lüscher,^[14] (deriva do grego *pherein* = transferir e *hormon* = excitar),^[15] e são a classe de semioquímicos mais estudadas, destacando-se os feromônios sexuais.

A química de feromônios se iniciou em 1959 quando Butenandt determinou a estrutura do *Bombikol*, (o feromônio sexual da mariposa do bicho-da-seda (*Bombyx mori*)).^[16] Sendo uma molécula que não apresenta estereocentros a única determinação necessária foi da geometria da ligação dupla, uma vez que o isomerismo *cis/trans* é extremamente importante na bioatividade de feromônios olefínicos.^[17] Logo em seguida, nos anos 60 e 70, diversos feromônios quirais foram identificados, como a *exo-brevicomina* (Figura 2), o feromônio de agregação do besouro *Dendroctonus brevicomis*, o qual iniciou os estudos de estereoquímica nos semioquímicos.^[18-20]

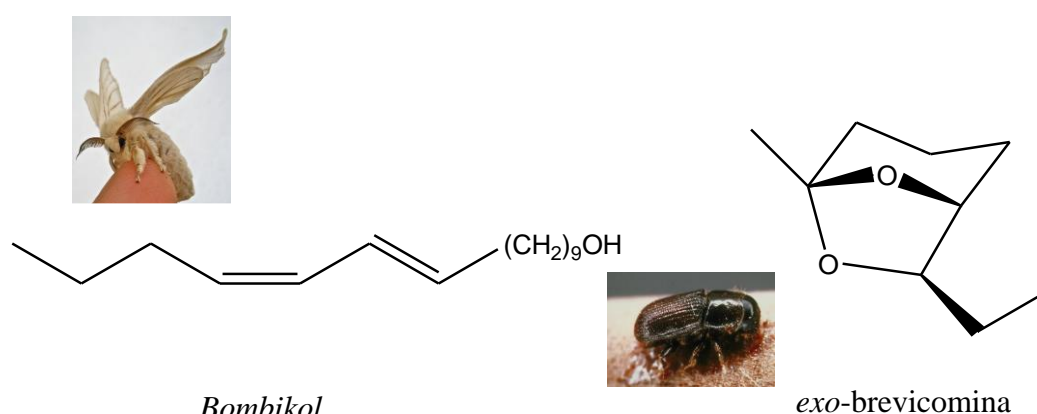


Figura 2: Estrutura do *Bombikol* e da *exo-brevicomina* e imagem dos indivíduos das espécies *B. mori* (Linnaeus, 1758) e *D. brevicomis* (LeConte, 1876)

1.3 Estereoquímica e bioatividade dos semioquímicos

Os principais objetivos da síntese de feromônios são confirmar a estrutura proposta, incluindo sua configuração absoluta, e prover amostras em quantidades suficientes para estudos biológicos e testes de campo para controle de pragas.^[21] Feromônios normalmente são compostos orgânicos de massa molecular baixa, de diversos tipos estruturais. Ligações duplas e centros estereogênicos presentes nas moléculas enriquecem sua diversidade.

Dificuldades são encontradas no estudo da determinação da estereoquímica de feromônios naturais, pois estes normalmente são obtidos em pequenas quantidades (μg até mg), sendo muitas vezes óleos voláteis, tornando-se impossível utilizar metodologias convencionais para atribuir sua estereoquímica. A melhor maneira de contornar esse problema é realizar a síntese enantiosseletiva do feromônio alvo a partir de compostos de configuração conhecida ou indução de quiralidade.^[12]

Em 1973, Mori realizou a primeira atribuição da configuração absoluta do feromônio de um inseto através de sua síntese enantiosseletiva.^[22] A síntese do enantiômero (*S*) do (*Z*)-14-metil-8-hexadecen-1-ol, feromônio do *Trogoderma inclusum*, a partir do (*S*)-2-metil-1-butanol, mostrou que esse isômero apresenta dextrorrotação. Silverstein e colaboradores haviam isolado o composto natural deste besouro e encontraram que ele era levorotatório,^[23] logo a configuração absoluta pode ser atribuída como sendo (*R*) (Figura 3).

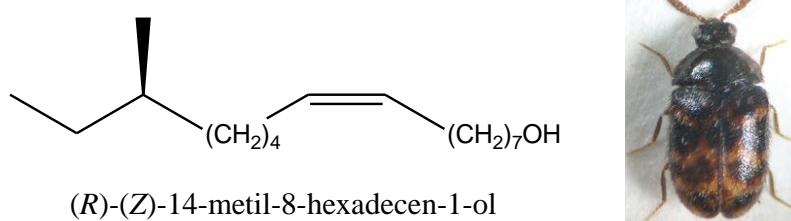


Figura 3: Estrutura do (*R*)-(*Z*)-14-metil-8-hexadecen-1-ol e imagem de um indivíduo da espécie *Trogoderma inclusum* (LeConte, 1854)

Até os anos 70 os químicos consideravam que os produtos naturais ocorriam na forma enantiomericamente pura, apesar de haver algumas exceções.^[24] Com os avanços ocorridos nas metodologias de síntese seletiva foi possível sintetizar diversos produtos naturais na sua forma opticamente pura e percebeu-se que muitos deles ocorriam na forma de misturas de isômeros.^[25]

Feromônios com ramificações metílicas, que incluem terpenos e não-terpenos, é um grupo químico muito interessante pois é utilizado na comunicação espécie-específica de besouros, mariposas, formigas, baratas, percevejos, aranhas, mosquitos, ácaros e assim por diante. A síntese estereosseletiva deste tipo de composto tem sido alcançada empregando fontes quirais confiáveis, compostos de “*chiral pool*”, ou utilizando reações enantiosseletivas engenhosas, como uso de auxiliares quirais por exemplo. Os estudos de biossíntese ainda são limitados então é de grande interesse examinar como as estruturas, particularmente a posição e a configuração das metilas, estão correlacionadas com fatores de taxonomia e bioatividade da molécula.^[26]

Diversas sínteses enantiosseletivas de feromônios contendo ramificações metílicas tem sido realizadas utilizando fontes quirais. Esta técnica apresenta a vantagem de utilizar compostos comercialmente disponíveis com elevada pureza ótica, levando à produtos com a mesma característica. Atualmente além de compostos naturais com estereoquímica

definida possuindo ramificações metílicas, muitos compostos sintéticos estão disponíveis como material de partida. Compostos naturais e sintéticos amplamente utilizados são mostrados na Figura 4. Um dos produtos naturais de destaque neste uso é o (β)-citronelol que tem disponibilidade comercial com altos excessos enantioméricos de ambos isômeros, assim como seu aldeído correspondente, o citronelal. O grande benefício desta estrutura como material de partida é a possibilidade de transformar esta molécula em um bloco quiral bifuncional. Nos anos 80 muitos trabalhos foram reportados utilizando isopulegol e pulegona como material de partida. Compostos sintéticos com diversidade estrutural vem sendo desenvolvidos ao longo dos anos, porém infelizmente nem sempre estes são aplicáveis em uma síntese de média e grande escala devido aos seus preços elevados. Destacam-se compostos sintéticos amplamente utilizados o óxido de propileno e 3-hidroxi-2-metilpropionato de metila.^[27]

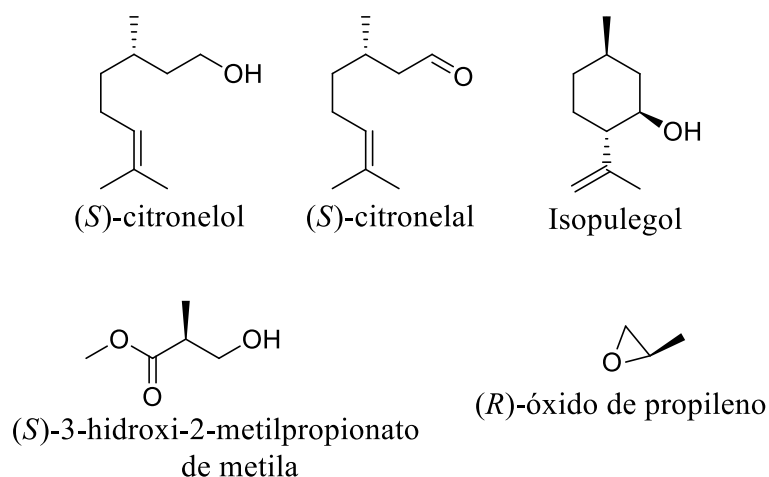


Figura 4: Compostos naturais e sintéticos comumente aplicados na síntese enantiosseletiva de feromônios contendo ramificações metílicas

Investigações nessa área levaram à descobertas interessantes, mostrando que as relações existentes entre a configuração absoluta e a atividade do feromônio são diversas e complexas, e somente a síntese das substâncias na sua forma enantiomericamente pura pode levar à total compreensão da relação que esta guarda com a bioatividade.^[28]

O estudo dos semioquímicos leva à compreensão da função biológica destes compostos nos organismos, que auxiliam no desenvolvimento de diversas áreas, como o processo de classificação da taxonomia, bem como entendimento de processos evolutivos das espécies. A descoberta destes novos produtos naturais origina compostos bioativos que podem ser utilizados em nosso benefício na medicina, como por exemplo a penicilina,

que foi o primeiro antibiótico a ser utilizado com sucesso, substância isolada do fungo *Penicillium chrysogenum*.^[29] Um exemplo que demanda estudos urgentes no Brasil é o caso do *Aedes aegypti*. O estudo das substâncias liberadas na pele de humanos que atraem os mosquitos dessa espécie possibilitou um grupo de pesquisadores desenvolver uma armadilha que tem a eficácia de capturar cerca de dois mil insetos por noite,^[30] o que pode causar um grande impacto no controle deste mosquito que afeta muito a área de saúde, uma vez que sabe-se que é o vetor de transmissão da dengue, febre chikungunya e, mais recentemente, a descoberta do vírus da zika. O impacto econômico também alavanca os estudos na área de semioquímicos. O uso destes compostos no manejo integrado de pragas pode levar à uma economia considerável, tanto pela diminuição no gasto com pesticidas, bem como minimizando as perdas nas safras.

1.4 O manejo integrado de pragas

A utilização desenfreada de pesticidas convencionais leva à resistência de pestes, severas alterações na ecologia natural, riscos de intoxicação, resíduos em alimentos, danos ao meio ambiente e afeta severamente a economia. O número de insetos e outras espécies que desenvolvem resistência aos pesticidas vem aumentando, levando as companhias ao desenvolvimento de novos pesticidas e a utilização de novas práticas para o combate das pragas, entre elas o uso de semioquímicos.^[15]

O manejo integrado de pragas baseia-se no uso de feromônios para manipulação da população de insetos na agricultura. Esta prática vem sendo desenvolvida no intuito de diminuir as quantidades utilizadas de agroquímicos e na procura de atender a demanda do campo na obtenção de um produto economicamente competitivo, mas ecologicamente viável, respondendo aos anseios da sociedade pela preservação ambiental e por alimentos sem contaminação.^[31]

A aplicação de semioquímicos no manejo de pragas é feito majoritariamente através de três maneiras. A primeira é o monitoramento, onde insetos são atraídos para uma armadilha a fim de se detectar e monitorar a população, para determinar em qual área da cultura a praga está presente e racionalizar se há insetos suficientes para justificar a utilização do agroquímico, bem como qual a dose a ser aplicada. A segunda utilização bastante significativa é para captura dos insetos em massa, que auxilia ao remover um grande número de insetos, sanando a cultura de ataques. A terceira prática mais eficaz é conhecida como confundimento sexual, muito utilizada no controle de lepidópteros, que

tem o intuito de interromper o acasalamento, onde o feromônio sexual sintético é dispersado em alta dosagem em diversos pontos da plantação ocasionando a saturação do composto ao nível do inseto, fazendo com que o parceiro sexual não consiga encontrar o sexo oposto pois não é capaz de distinguir o local de emissão.^[32] Além de necessitar de doses muito menores de aplicação e não apresentar toxicidade que seria transmitida ao alimento e ao meio ambiente, uma grande vantagem do uso de semioquímicos está na sua especificidade, uma vez que a comunicação por feromônio é altamente espécie-específica, sendo assim, outros insetos não são afetados com esta prática, mantendo o equilíbrio ecológico.

O uso de semioquímicos no manejo integrado de pragas já é realizado em diversas culturas. Na região de plantação de laranja em São Paulo, a maior praga desta cultura é a mariposa da espécie *Ecdytolopha aurantiana* (Lima 1927), conhecida como bicho-furão-dos-citrus. O feromônio sexual, que é liberado pelas fêmeas, foi identificado como sendo o acetato de (*E*)-dodec-8-en-1-ila e o álcool correspondente (Figura 5). Foram desenvolvidas armadilhas com a mistura feromonal, e estas são utilizadas há alguns anos para combater a praga no campo, o que diminuiu a perda de frutos de cerca de duzentas para uma unidade por dia por árvore. Além do aumento na produção, houve também um grande impacto na redução do uso de pesticidas.^[33] Estima-se que a economia foi de cerca de 132 milhões de dólares em São Paulo na safra 2013/2014.^[34]

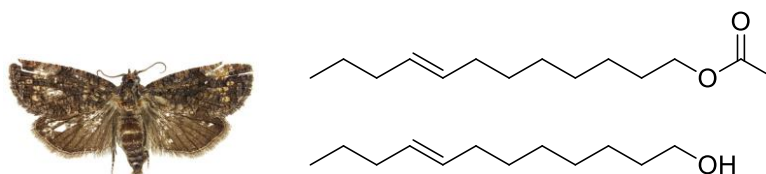


Figura 5: Fêmea da espécie *Ecdytolopha aurantiana* e os dois componentes do feromônio sexual, acetato de (*E*)-dodec-8-en-1-ila e (*E*)-dodec-8-en-1-ol

1.5 Soja e a família pentatomidae

O Brasil é o segundo maior produtor mundial de soja (*Glycine Max*) ficando atrás apenas dos Estados Unidos. Segundo o *United States Department of Agriculture* (USDA, sigla em inglês),^[35] a produção brasileira do grão foi de aproximadamente 96 milhões de toneladas na safra 2014/2015, caracterizando esta como a cultura agrícola mais importante do país. Entretanto, 15 a 20% da produção é perdida anualmente devido ao ataque de insetos-pragas no Brasil, principalmente percevejos e mariposas. Entre os percevejos, as espécies mais importantes pertencem à família Pentatomidae.^[36]

A família Pentatomidae é a terceira maior dentro da ordem Hemiptera, com cerca de quatro mil espécies descritas, de um total de aproximadamente trinta e sete mil espécies descritas para a ordem^[37]. Estes percevejos fitófagos são encontrados em todos tipos de plantação, incluindo cereais, culturas forrageiras e de fibras e culturas perenes, tais como nozes e árvores frutíferas. Os danos são causados tanto pelos indivíduos imaturos quanto adultos, porém apenas os adultos são alados e capazes de movimento à longa distância. As injúrias produzem lesões necróticas que muitas vezes causam aborto prematuro da planta, enquanto folhas atacadas podem murchar e morrer. Percevejos também estão relacionados como vetores de patógenos das plantas, como bactérias, fungos e leveduras.^[38]

Apesar de numerosa e da grande importância econômica são poucas as espécies com o feromônio identificado e sintetizado. Os estudos dos compostos envolvidos na comunicação química de percevejos são voltados na identificação de feromônios de alarme e de defesa, uma vez que estes são liberados em maior quantidade. A identificação de feromônio sexual e de agregação é menos estudado, pois são liberados em menor concentração e por isso são influenciados pelo fato dos insetos liberarem grandes quantidades de compostos de defesa em resposta à perturbação, sendo assim pode ser difícil obter extratos que não apresentem contaminação de secreções defensivas que podem mascarar ou oprimir os componentes do feromônio.^[39] A identificação dos compostos utilizados na comunicação destes insetos, principalmente os que são usados na busca de parceiro para acasalamento, possibilita o desenvolvimento de estratégias de controle com isenção ou racionalização de agroquímicos.

A literatura de Heteroptera descreve que os machos são responsáveis pela produção e liberação do feromônio sexual, que tem a função de atrair as fêmeas de uma distância mais longa para sua proximidade.^[40] A produção destes compostos está influenciada pela umidade, bem como pela presença e pelo tipo de alimento que o inseto encontra.^[41] Já as fêmeas produzem sinais vibracionais que apresenta uma frequência característica de cada espécie e no geral fazem a aproximação dos indivíduos de distâncias mais curtas.^[42] Os machos são capazes também de regular a produção do feromônio sexual a partir da percepção da vibração de conespecíficos.^[43] Espécies de percevejos em alguns casos compartilham do feromônio utilizado, porém elas se diferem através do alto grau de especificidade apresentado nos sinais vibracionais, garantindo assim o encontro de parceiros para o acasalamento.

Dos feromônios sexuais identificados para a família Pentatomidae até o momento, não se observou um padrão estrutural, como pode ser observado na Figura 6, onde estão apresentadas estruturas de diversos feromônios sexuais de espécies de pentatomídeos, juntamente com o ano de identificação.

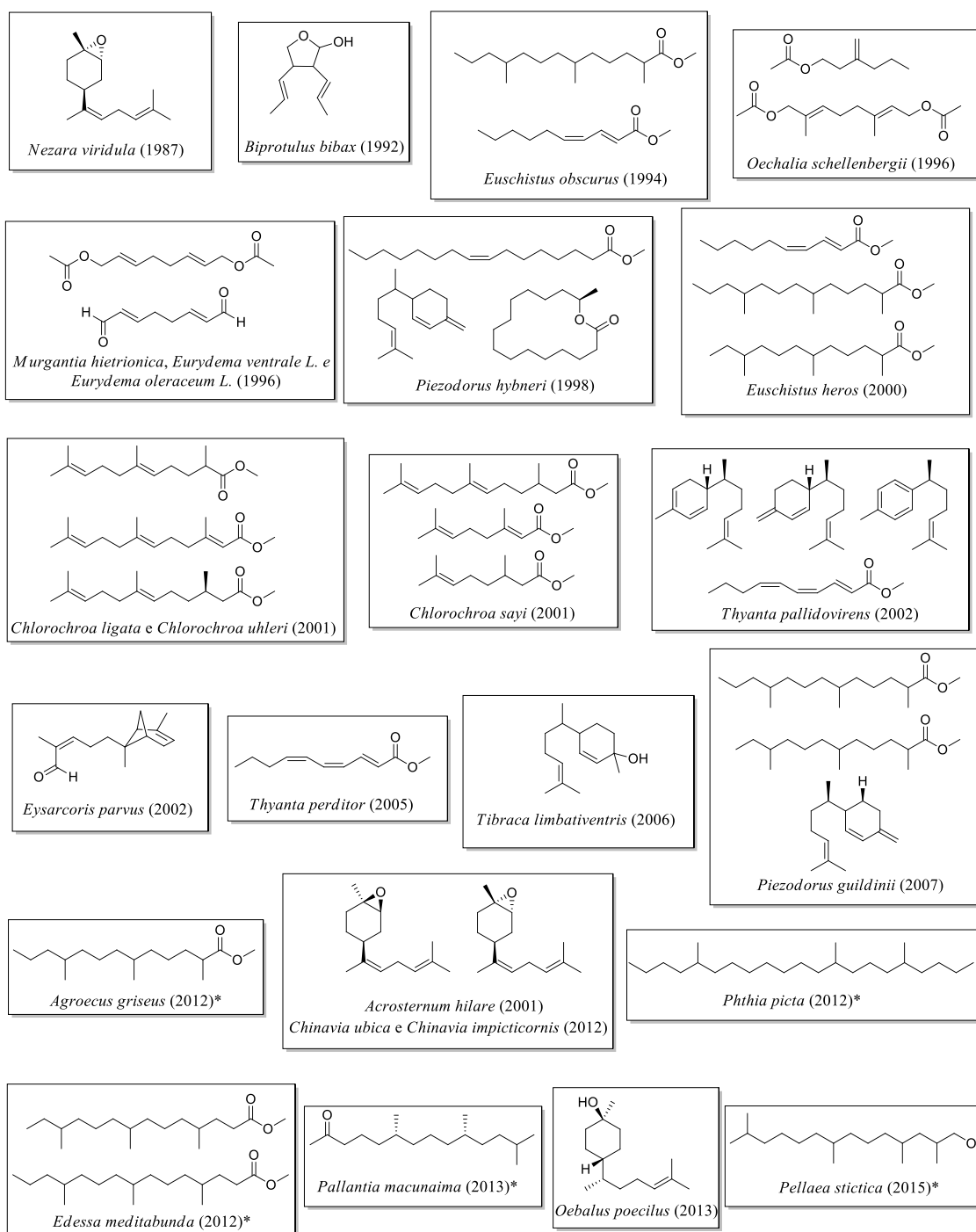


Figura 6: Feromônios sexuais identificados na família Pentatomidae, acompanhado do ano da identificação. As espécies assinaladas com asterisco foram identificadas no Laboratório de Semioquímicos – UFPR

O que pode ser ressaltado é o fato destes compostos no geral serem oriundos de biossíntese da rota do acetato ou dos terpenos.^[44-60] As espécies assinaladas com asterisco tiveram seu feromônio sexual identificado no Laboratório de Semioquímicos da UFPR, que realizou o estudo da ecologia química de diversas espécies de percevejos nos últimos anos.^[61-65]

Os percevejos por também se alimentarem diretamente dos grãos, causam problemas sérios, afetando o rendimento e a qualidade das sementes de soja^[66]. Os pentatomídeos *Euschistus heros* (Fabricius, 1798), *Piezodorus guildinii* (Westwood, 1837), *Nezara viridula* (Linnaeus 1758) e *Edessa meditabunda* (Fabricius, 1794) são membros de um importante complexo de percevejos que ataca a soja na região central e sul do continente americano, especialmente no Brasil^[67].

Edessa meditabunda é uma espécie neotropical e alimenta-se da seiva de diversas plantas cultivadas e silvestres, particularmente, solanáceas. São ocasionalmente encontrados em abundância nos cultivos de soja da região Sul e Centro-Oeste, as principais regiões produtoras do Brasil. Entretanto, o principal sítio de alimentação desta espécie não é o grão, como ocorre normalmente com os pentatomídeos, mas sim o caule da planta, originando lesões escuras e levando à graves injúrias que podem ocasionar a morte da planta (Figura 7).



Figura 7: *E. meditabunda* e os danos causados à cultura de soja (Fotos: Mauro Rodrigues)

1.6 Identificação e síntese do racemato dos componentes do feromônio sexual de *E. meditabunda*

Estudos previamente realizados no Laboratório de Semioquímicos da UFPR mostraram,^[68] através da comparação de cromatogramas obtidos em CG, a existência de dois compostos macho-específicos (A e B) presentes em extratos de aeração de machos

adultos de *E. meditabunda*, como ilustrado na Figura 8. A proporção encontrada para estes compostos foi calculada baseando-se na área dos picos cromatográficos, detectados por FID, como 92% (majoritário, A): 8% (minoritário, B).

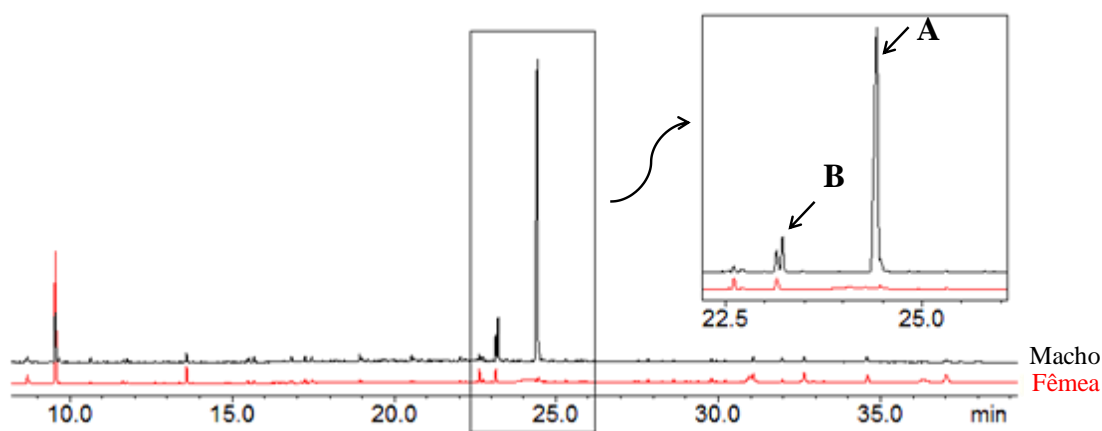


Figura 8: Comparação dos extratos de machos e fêmeas de *Edessa meditabunda* com ampliação da região dos compostos macho específicos

Bioensaios em olfatômetro tipo “Y”, empregando-se os produtos naturais, mostraram que extratos de voláteis de machos são altamente atrativos somente para fêmeas, enquanto extratos de fêmeas não exibem atratividade para nenhum dos sexos. Estes resultados fornecem uma evidência de que o comportamento sexual de *E. meditabunda* é mediado por um feromônio sexual que provavelmente consiste da mistura dos dois compostos macho-específicos.

Bioensaios eletrofisiológicos em CG-EAD empregando-se extratos de aeração de machos e antenas de ambos os sexos foram conduzidos e mostraram que antenas de fêmeas exibem bioatividade frente ao composto macho específico A (Figura 9).

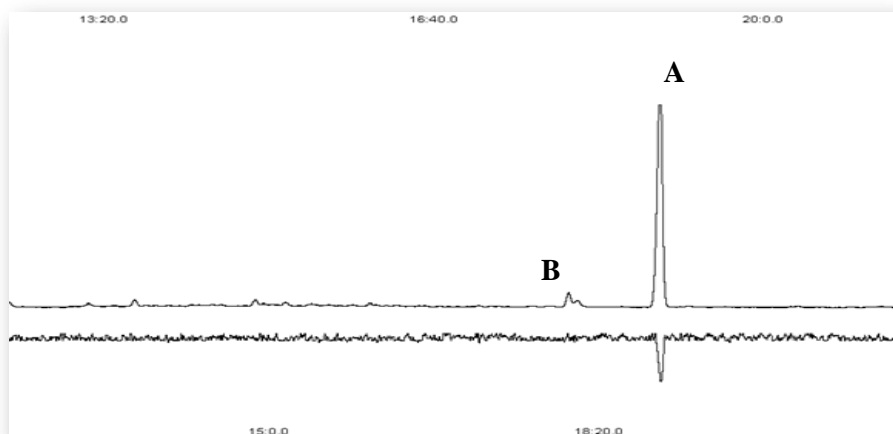


Figura 9: Análise de CG-EAD empregando-se extratos de macho e antenas de fêmeas de *E. meditabunda*

Em estudo posterior realizado no mesmo grupo de pesquisa,^[69] foi feita a identificação estrutural dos componentes do feromônio sexual de *E. meditabunda* através de análises por espectrometria de massas, infravermelho e microderivatizações. As estruturas dos componentes majoritário **A** e minoritário **B** foram propostas como sendo o 4,8,12-trimetilpentadecanoato de metila e 4,8,12-trimetiltetradecanoato de metila, respectivamente (Figura 10).

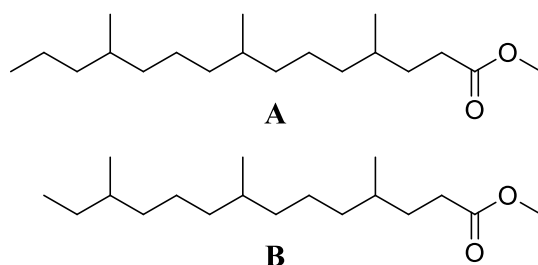
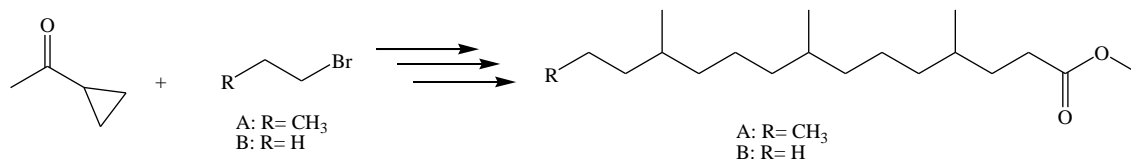


Figura 10: Proposta das estruturas dos componentes do feromônio sexual de *E. meditabunda*

Para confirmação da proposta estrutural foi realizada a síntese racêmica dos compostos (Esquema 1). A rota sintética empregada para obtenção dos compostos baseou-se em uma sequência de reações de Grignard para construção do esqueleto carbônico com as ramificações nas posições corretas. Partindo da metilciclopropilcetona e do bromopropano foi possível sintetizar o componente majoritário A com 7,9% de rendimento global após 11 etapas. O composto minoritário B foi sintetizado empregando-se a mesma rota sintética, porém utilizando metilciclopropilcetona e bromoetano,

obtendo-se um rendimento global de 9,9%. Ambos componentes foram sintetizados de forma racêmica, obtendo-se uma mistura dos oito estereoisômeros possíveis para os compostos.^[70]



Esquema 1: Rota de síntese utilizada para obtenção dos compostos do feromônio sexual de *Edessa mediatubunda*

As estruturas inicialmente propostas foram confirmadas através da comparação de seus respectivos perfis cromatográficos e espectroscópicos dos compostos sintéticos com os naturais. Bioensaios em olfatômetro tipo Y mostraram que os compostos sintéticos são tão atrativos para machos quanto o extrato natural de fêmeas. Esses ensaios mostraram, ainda, que o composto majoritário sozinho é tão atrativo quanto os extratos naturais. A adição do componente minoritário sintético não alterou significativamente a atratividade dos machos. A presença do composto minoritário nos extratos e sua função biológica deverá ser estudada em trabalhos posteriores.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Síntese de estereoisômeros do 4,8,12-trimetilpentadecanoato de metila, componente majoritário do feromônio sexual de *Edessa meditabunda* (Hemiptera: Pentatomidae), visando à determinação da estereoquímica absoluta do composto natural.

2.2 Objetivos específicos

- Desenvolvimento de rotas sintéticas para obtenção de blocos de construção quiral, a partir de materiais comerciais com estereoquímica conhecida, (*R*) ou (*S*)-citronelol e (*S*)-(-)-3-hidróxi-2- metilpropionato de metila.
- Desenvolvimento de metodologia para realizar o acoplamento entre os blocos quirais obtidos para obtenção dos estereoisômeros do composto de interesse.
- Sintetizar os estereoisômeros do 4,8,12-trimetilpentadecanoato de metila necessários para determinação da estereoquímica absoluta do composto natural produzido pelos machos de *Edessa meditabunda*.
- Desenvolvimento de método analítico para obter a resolução da mistura de todos isômeros do álcool 4,8,12-trimetilpentadecanol, a fim de se determinar qual isômero é produzido naturalmente através da comparação dos tempos de retenção de cada isômero em separado e do composto natural.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Análise estrutural

A análise estrutural do 4,8,12-trimetilpentadecanoato de metila permitiu racionalizar a molécula em três blocos de construção, como apresentado na Figura 11. Os blocos de construção A (**4**) e B (**6**) seriam sintetizados a partir do *R* ou *S*-citronelol (**1**) e o bloco C (**10**) seria sintetizado a partir do éster comercial (*S*)-(-)-3-hidróxi-2-metilpropionato de metila (**7**).

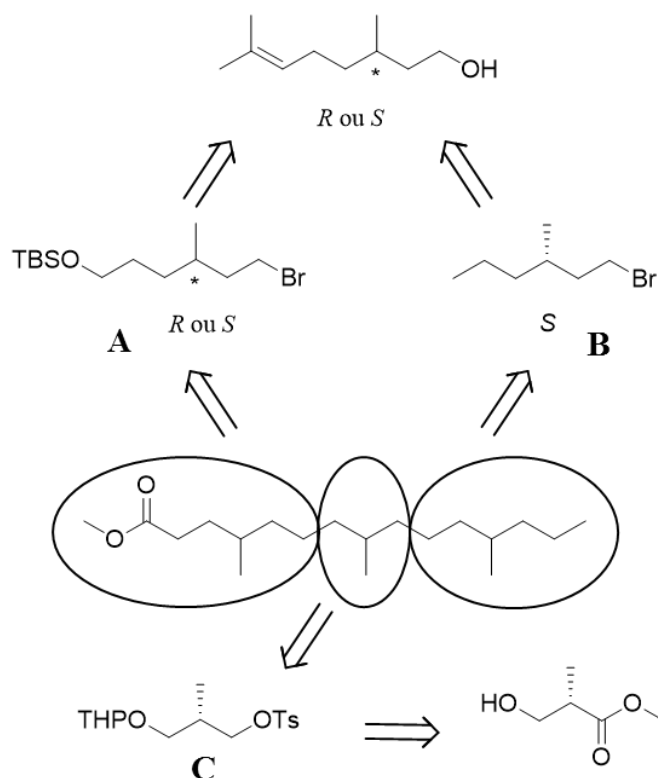
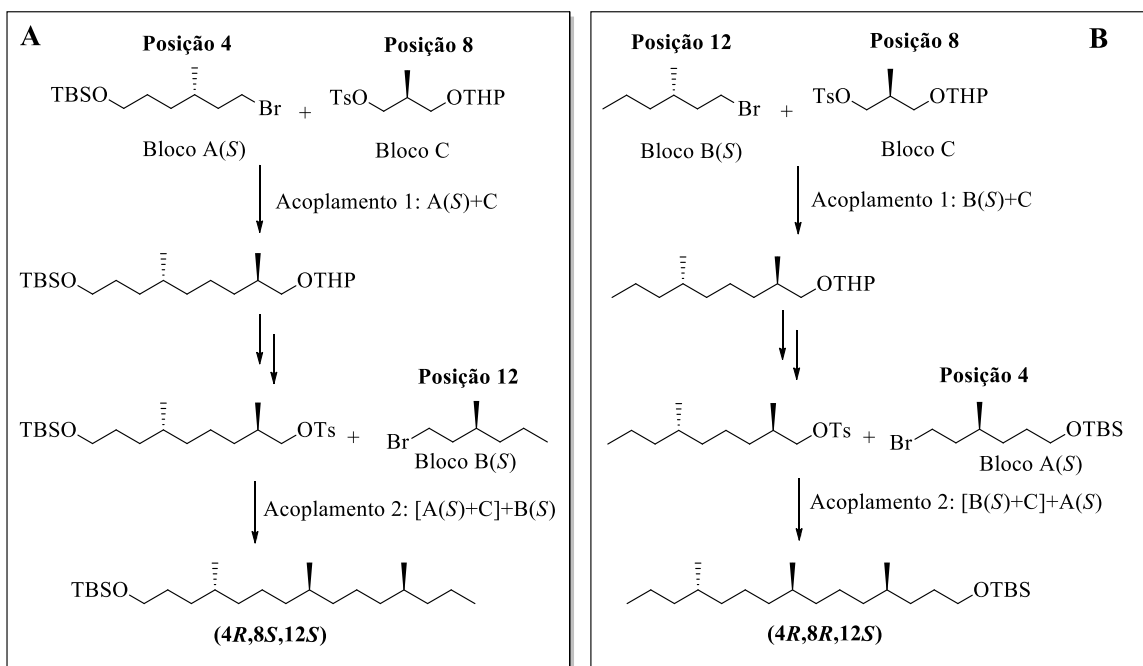


Figura 11: Divisão do 4,8,12-trimetilpentadecanoato de metila em três blocos de construção, juntamente com as estruturas destes blocos

O bloco A (**4**) seria sintetizado nas suas duas formas enantioméricas e levaria à determinação da estereoquímica da ramificação metílica da posição 4. O bloco B (**6**) seria sintetizado apenas na sua configuração *S*, devido à motivos de estratégia na rota sintética que serão discutidos mais adiante, e forneceria a ramificação metílica definida na posição 12. Já o bloco C (**10**) forneceria a ramificação metílica na posição 8 e seria sintetizado apenas com configuração *S*, uma vez que este bloco possui três átomos de carbono com a ramificação metílica no carbono 2, sendo então simétrico, seria possível obter a configuração desejada na ramificação metílica da posição 8 através de variações na

sequência de acoplamento entre estes blocos. As reações de acoplamento entre os blocos seriam realizadas através de reações de Grignard. Um exemplo é dado no Esquema 2, onde são mostradas duas possibilidades de sequência de acoplamento entre os blocos, onde demonstra-se o primeiro acoplamento, que seria seguido de desproteção do grupo tetraidropiranila com posterior tosilção do álcool para então realizar a segunda reação de acoplamento, fornecendo duas moléculas com a metila central (posição 8 no intermediário) nas formas *R* e *S* apenas variando-se com qual bloco se inicia o acoplamento e qual bloco é usado no segundo acoplamento.



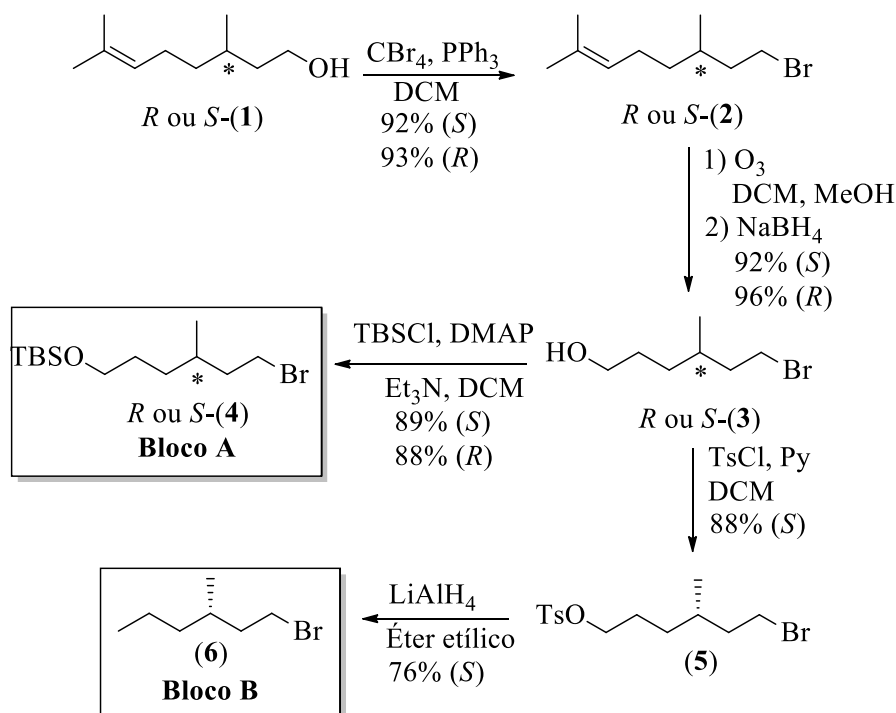
Esquema 2: A) Estrutura formada através da sequência iniciando-se os acoplamentos entre os blocos A(*S*) e C e B) Estrutura formada através da sequência iniciando-se os acoplamentos com os blocos B(*S*) e C

No Esquema 2 A, está mostrada uma sequência em que seria iniciada a síntese com o acoplamento entre o bloco A(*S*) com o bloco C, o tosilato correspondente do composto obtido seria então acoplado com o bloco B(*S*), gerando o composto com as configurações das metilas 4*R*,8*S*,12*S*. No caso apresentado no Esquema 2 B, a síntese seria iniciada com o acoplamento entre o bloco B(*S*) e o bloco C, seguido de acoplamento entre o tosilato resultante e o bloco A(*S*), fornecendo o composto com as ramificações metílica 4 e 12 com mesma configuração que o exemplo A porém com a metila da posição 8 com a configuração inversa, fornecendo o composto com configuração 4*R*,8*R*,12*S*.

Os blocos de construção A (**4**) e B (**6**) seriam inicialmente sintetizados na sua forma racêmica a partir do (\pm)- β -citronelol. Após a determinação da rota para estes blocos, seria iniciada a síntese quiral e devido à maior disponibilidade do citronelol na forma do isômero *S*, os blocos A e B seriam sintetizados primeiramente com essa configuração, para que fosse possível iniciar os testes de acoplamento com o bloco C (**10**), que seria sintetizado a partir do éster (*S*)-(-)-3-hidróxi-2- metilpropionato de metila.

3.2 Visão geral da síntese dos blocos A e B

No Esquema 3 está apresentada a rota sintética que foi utilizada para construção dos blocos A (**4**) e B (**6**), sendo que os rendimentos estão apresentados para cada isômero em cada etapa. Ambos blocos tinham o mesmo início de rota sintética, sendo a primeira etapa a reação de bromação do citronelol, seguida da reação de ozonólise do brometo gerado, formando o álcool **3**. A partir desta etapa cada bloco seguiu por uma síntese separada, sendo que o bloco A foi obtido através da proteção da hidroxila com *tert*-butildimetil silano formando o composto **4**. Já o bloco B foi obtido através da reação de tosilatação do álcool **3**, seguida de redução seletiva do carbono ligado ao grupo tosilo levando à formação do bloco B (**6**). Este bloco foi construído apenas na configuração *S* e esse motivo será discutido mais adiante.

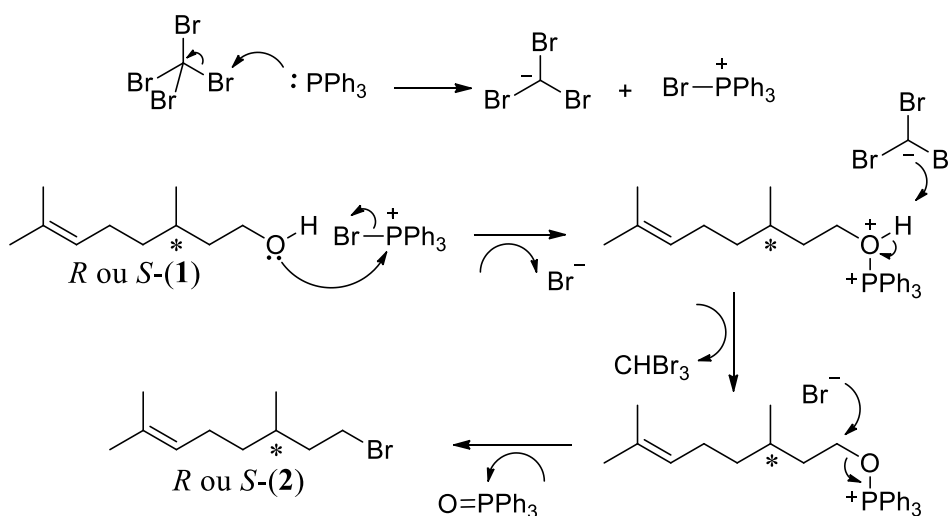


Esquema 3: Rota para síntese dos blocos de construção A (**4**) e B (**6**)

3.2.1 Síntese do bloco de construção A

A etapa inicial da síntese foi a reação de bromação do citrônolol utilizando tetrabrometo de carbono e trifenilfosfina. Esta reação é conhecida como reação de Appel,^[71] onde é possível obter haletos a partir de álcoois sob condições brandas; quando se utiliza álcoois secundários quirais ocorre a inversão do centro estereogênico, uma vez que o brometo ataca o carbono carbinólico pelo lado oposto à trifenilfosfina ligada ao oxigênio, como será descrito no mecanismo.

A reação se inicia com a ativação da trifenilfosfina através da reação com o tetrabrometo de carbono (Esquema 4). Em seguida ocorre um ataque do par de elétrons não ligante do oxigênio do álcool no fósforo, formando o intermediário oxifosfônio e a liberação do íon brometo. O ânion gerado na primeira etapa abstrai o próton do oxigênio do álcool e forma o bromofórmio como subproduto. O oxigênio foi transformado em um bom grupo de saída então uma S_N2 ocorre com o ataque do bromo no carbono ligado ao oxigênio formando o produto desejado (**2**) e trifenilfosfinóxido.



Esquema 4: Mecanismo da reação de Appel para obtenção do brometo **2**

O solvente foi removido e o meio reacional bruto foi diretamente aplicado na coluna para purificação uma vez que os subprodutos são trifenilfosfinóxido e bromofórmio, sendo que o último possui o mesmo R_f do composto **2**, porém foi removido através do uso de bomba de alto vácuo. No espectro de massas do brometo **2** (Figura 12) pode-se notar o fragmento do íon molecular com *m/z* 218/220 Da devido à contribuição isotópica do átomo de bromo (⁷⁹Br e ⁸¹Br), sendo que apresentam a mesma intensidade pois os isótopos ocorrem na proporção de 1:1. O fragmento com *m/z* 139 Da está presente

e caracteriza a perda do átomo de bromo. Outro fragmento característico para o composto é a quebra da ligação entre os carbonos 4 e 5, formando os fragmentos com m/z 148/150 Da e m/z 69 Da.

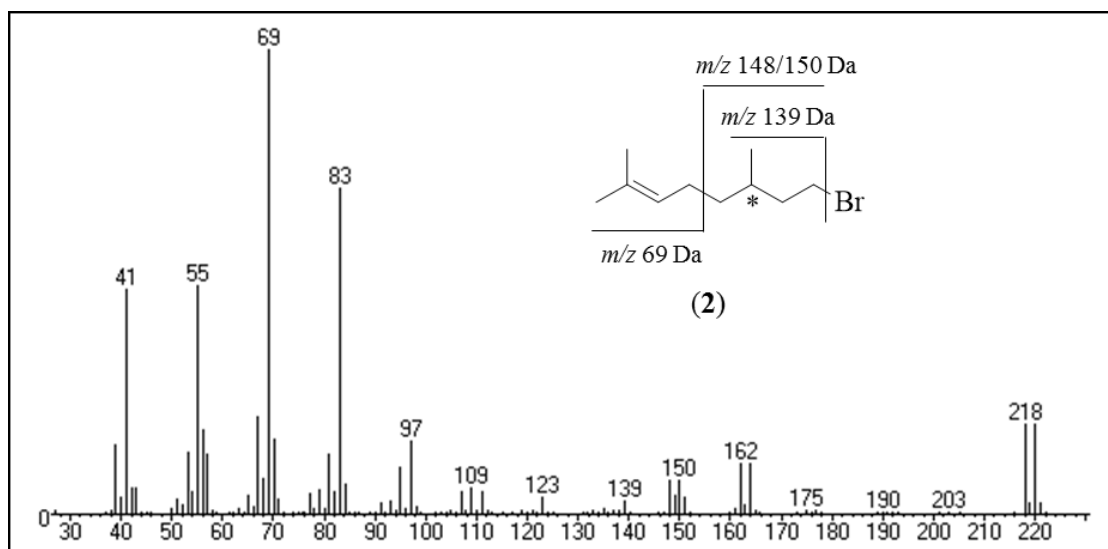


Figura 12: Espectro de massas do brometo **2** e a molécula com os fragmentos destacados

No espectro de RMN de ^{13}C pode-se observar os sinais característicos para esta molécula, onde tem-se o carbono ligado ao bromo em aproximadamente 40 ppm, os sinais da ligação dupla com os carbonos com deslocamento em 131 e 124 ppm e os demais sinais dos carbonos na região de carbono alifático saturado (Figura 13).

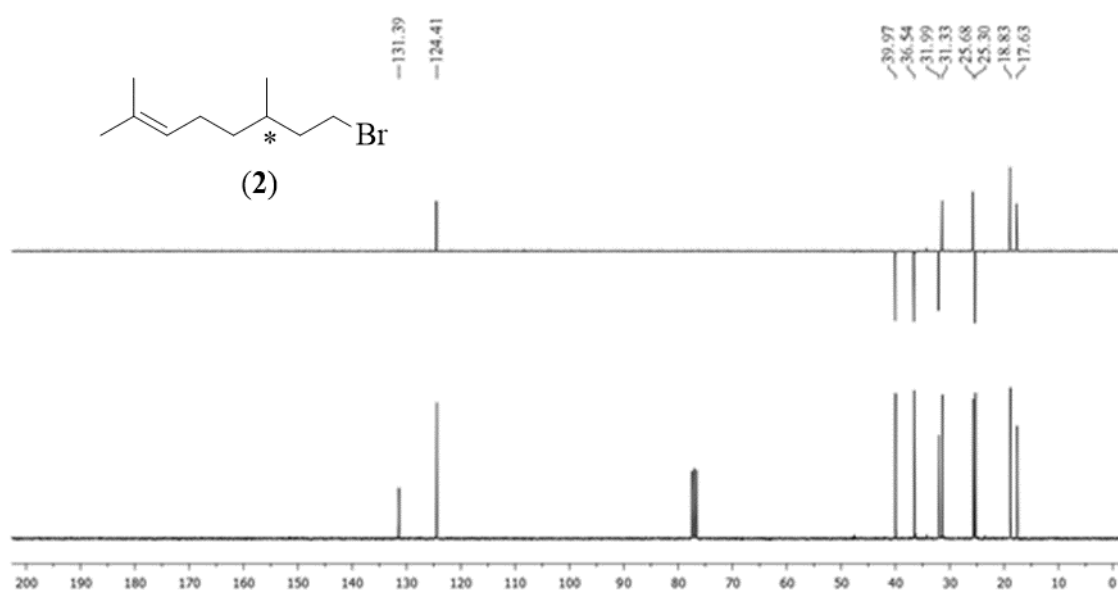
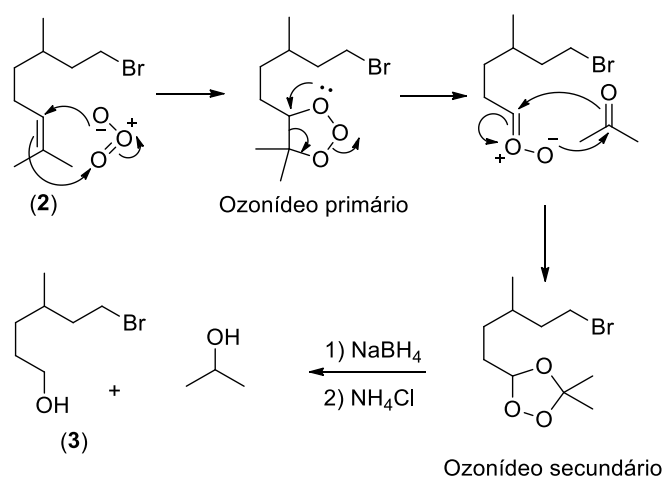


Figura 13: Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (superior) (CDCl_3 , 75 MHz) do brometo **2**

A síntese seguiu com a reação de ozonólise do brometo **2**, sendo que o ozonídeo formado foi tratado com NaBH₄, uma vez que se almejava a obtenção do álcool. A reação de ozonólise é uma metodologia onde realiza-se a quebra da ligação dupla carbono-carbono através de uma cicloadição 1,3-dipolar entre um alceno e ozônio.^[72] O mecanismo para esta reação está demonstrado no Esquema 5. O ozonídeo primário formado é muito instável e passa por um rearranjo gerando um composto carbonílico e uma nova molécula dipolar (carbonil-óxido). Ocorre outra reação 1,3-dipolar entre o carbonil-óxido e a ligação C=O do composto carbonílico, gerando um ozonídeo secundário. O tratamento redutivo desta espécie leva à formação de álcoois; tratamentos oxidativos podem levar à formação de aldeídos/cetonas e ácidos carboxílicos.



Esquema 5: Mecanismo da reação de ozonólise do alceno **2**

O álcool **3** obtido pela reação de ozonólise foi aplicado na próxima etapa sem purificação pois o único subproduto formado foi isopropanol, sendo que os espectros apresentados para este composto são do produto bruto. No espectro de RMN de ¹³C pode-se notar o desaparecimento dos sinais dos carbonos de ligação dupla, como esperado. O sinal do carbono ligado ao átomo de bromo ainda pode ser observado em 39,8 ppm e nota-se a presença do carbono carbinólico do álcool gerado com deslocamento de aproximadamente 63 ppm (Figura 14).

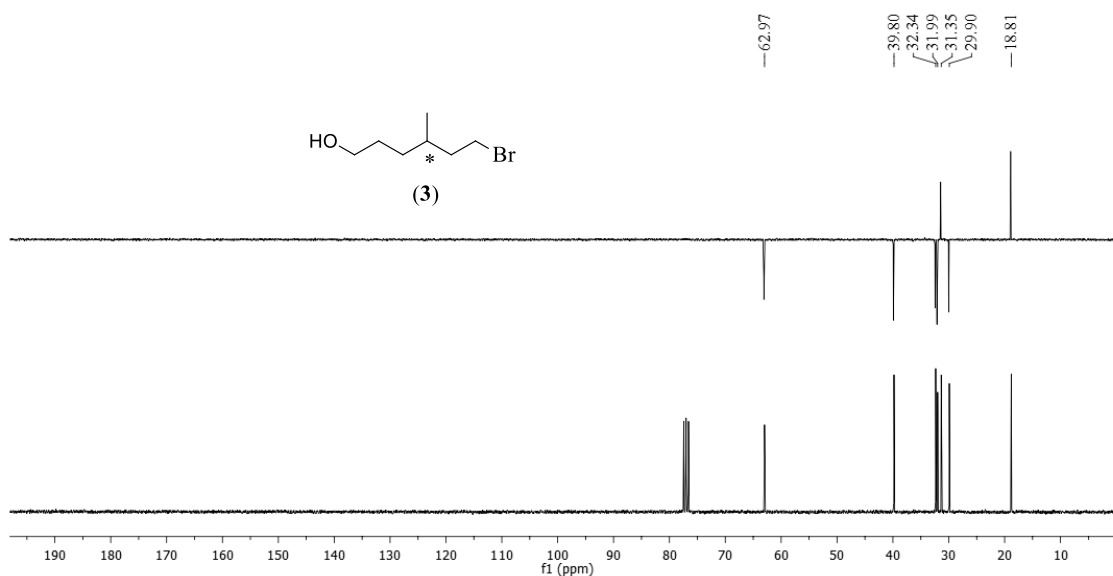


Figura 14: Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (superior) (CDCl_3 , 75 MHz) do álcool **3**

No espectro de RMN de ^1H do álcool **3** podem ser observados os sinais dos hidrogênios ligados ao carbono carbinólico com deslocamento em 3,63 ppm que se apresentam na forma de um tripleto, como pode ser notado na expansão. Os hidrogênios metilênicos do carbono ligado ao átomo de bromo apresentam-se como um multipletto com deslocamento de 3,35-3,53 ppm, também destacado na expansão (Figura 15).

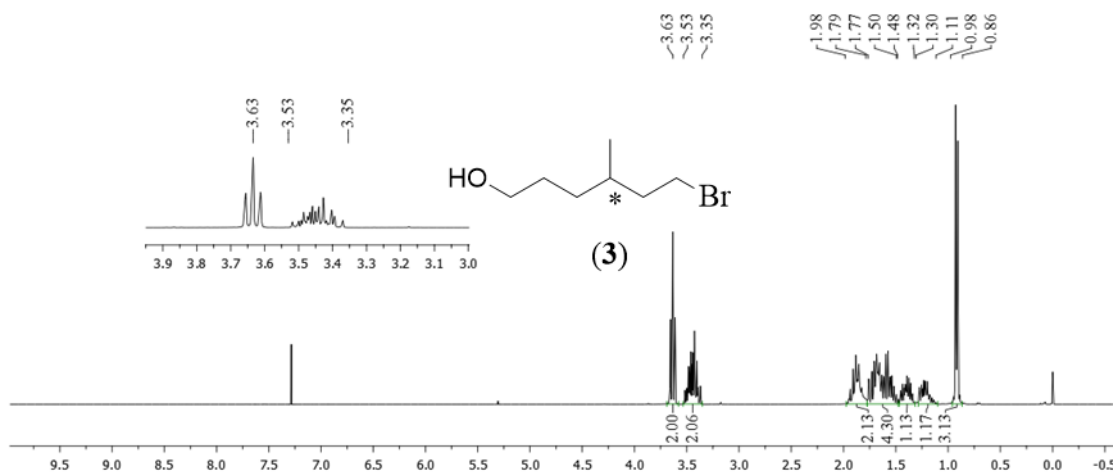


Figura 15: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do álcool **3**

Para concluir a síntese do bloco de construção A (**4**), a última etapa consistia na proteção da hidroxila. Primeiramente optou-se por utilizar trietilsilila como grupo protetor, porém este mostrou-se pouco estável e ocorreu hidrólise do grupo após a etapa de acoplamento através de reação de Grignard. Para contornar este problema utilizou-se

o grupo *terc*-butildimetil silila (TBS), uma vez que este grupo protetor é cerca de 300 vezes mais estável frente à meio ácido quando comparado à trietilsilano.^[73] Esta ação se mostrou eficiente pois não ocorreu desproteção indesejada do grupo protetor TBS em nenhuma etapa futura da rota.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 16) pode-se notar os sinais do grupo protetor com as metilas ligadas diretamente ao átomo de silício com deslocamento em -5,28 ppm, uma vez que o carbono é mais eletronegativo do que o silício o núcleo fica mais blindado e este passa a ter uma menor influência do campo do equipamento, diminuindo seu deslocamento para campos mais baixos (escala de eletronegatividade de Pauling C=2,55 e Si=1,9).^[74] O carbono quaternário do grupo TBS tem o deslocamento de 18,32 ppm e em aproximadamente 26 ppm as três metilas do grupo *terc*-butila, por isso apresentam uma intensidade maior. Destaca-se ainda, o carbono carbinólico com deslocamento de 63,29 ppm e o carbono ligado ao átomo de bromo em aproximadamente 40 ppm.

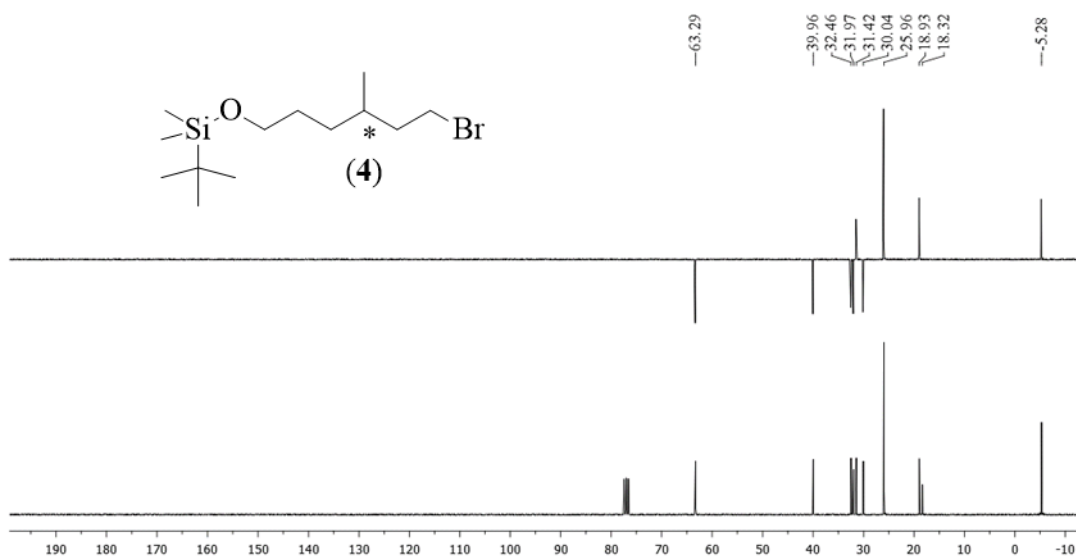


Figura 16: Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (superior) (CDCl_3 , 75 MHz) do bloco de construção A (4)

3.2.2 Síntese do bloco de construção B

Visando à obtenção do bloco B (6) seguiu-se a rota com a reação de tosilção do álcool 3, utilizando cloreto de tosilato e piridina, gerando o tosilato 5. No espectro de massas do composto (Figura 17) pode-se notar a presença do íon molecular com m/z 348/350 Da. Na figura estão destacados dois fragmentos que caracterizam bem o

composto na quebra da ligação entre o oxigênio e o átomo de enxofre, gerando os fragmentos com m/z de 155 Da e 193 Da.

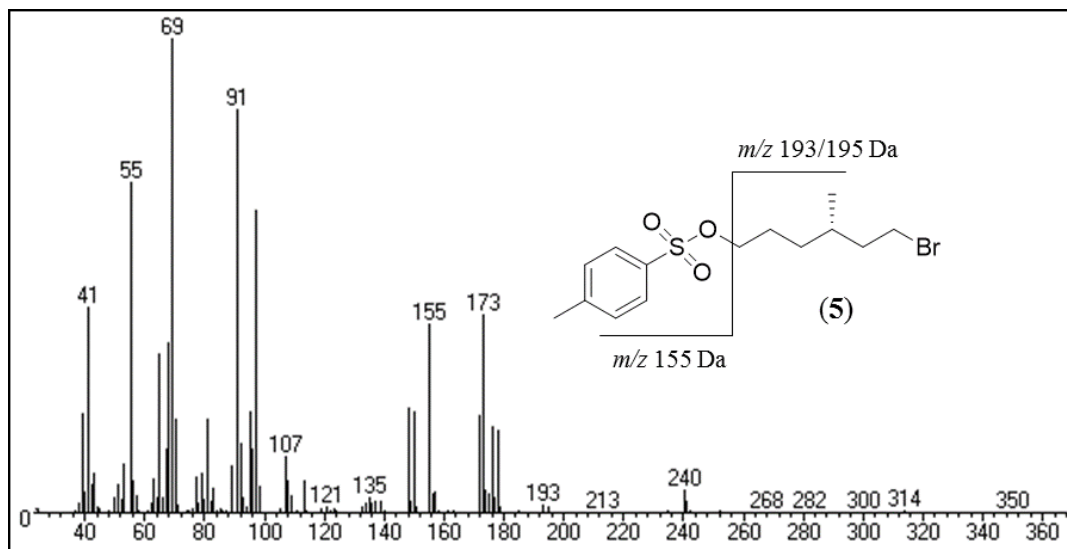
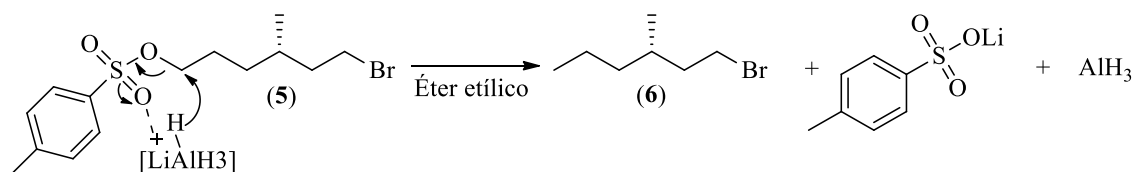


Figura 17: Espectro de massas do tosilato **5** e fragmentos destacados para o composto

Para conclusão da síntese, foi realizada uma redução seletiva do carbono ligado ao grupo tosilato, utilizando LiAlH_4 em éter etílico, obtendo-se o brometo **6**. Notou-se que não ocorreu a redução do carbono ligado ao átomo de bromo, o que corrobora com os resultados de Krishnamurthy e colaboradores que reportaram que quando se utiliza éter etílico a redução é seletiva para o carbono ligado ao grupo tosilato,^[75] já quando se utiliza éteres com maior poder de solvatação do lítio, como THF, o carbono reduzido é o ligado ao átomo de bromo. Isso ocorre devido ao fato de ao se utilizar éteres com um alto poder de solvatação do íon de lítio ocorre a formação de íons separados pelo solvente, o que faz com que a nucleofilicidade do grupo tetraidroaluminato livre aumente drasticamente, resultando em rápida redução do haleto. A alta reatividade do hidreto de lítio e alumínio frente à tosilatos em solvente com baixo poder de solvatação, como éter etílico, pode ser atribuído à complexação do íon de lítio com o grupo tosilato, que aumenta a sua habilidade como grupo de saída, como mostrado no Esquema 6.



Esquema 6: Complexação do íon de lítio com o grupo tosilato, levando à redução seletiva do carbono ligado a este grupamento

Antes da remoção do solvente foi realizada uma análise de GC-MS e não foi detectada a presença do 3-metilhexano, que seria o produto da redução de ambos carbonos ligados ao grupo tosila e ao grupo brometo. Também não foi isolado o composto referente à redução do átomo ligado ao bromo. O composto **6** é volátil, esse fato pode estar relacionado com o rendimento relativamente baixo para esta etapa. No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 18) pode ser notado que ocorreu a redução do grupo tosila seletivamente pois os sinais para este grupo não estão mais presentes e observa-se o sinal do carbono ligado ao átomo de bromo em 40 ppm; os demais sinais encontram-se na região de carbono alifático, como esperado para o composto.

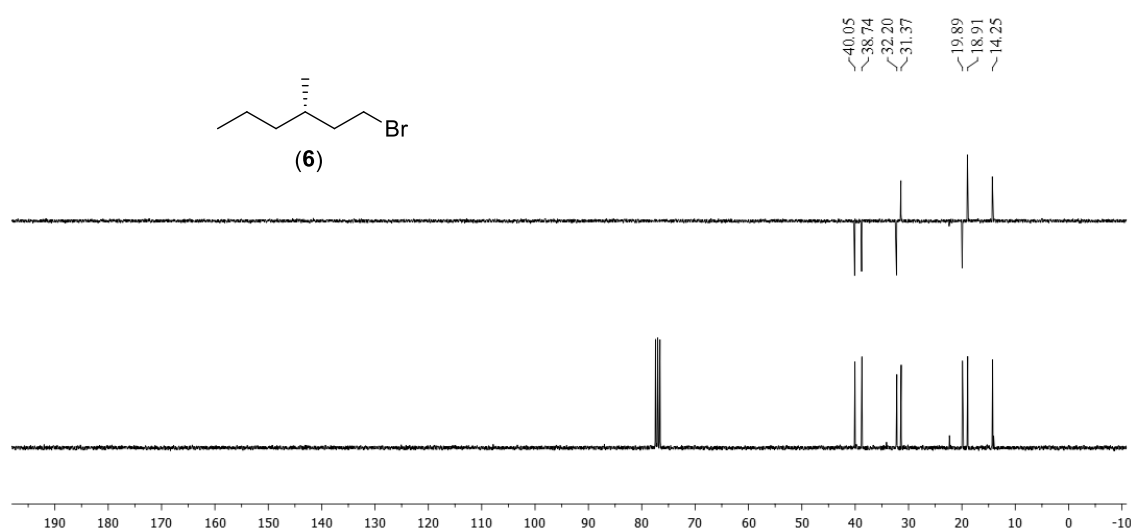


Figura 18: Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (superior) (CDCl_3 , 75 MHz) do bloco B (**6**)

A caracterização também foi feita através de seu espectro de massas, onde pode-se observar o fragmento do íon molecular em m/z 178/180 Da. O pico do íon molecular com m/z 71 Da caracteriza a quebra da ligação na ramificação metílica gerando também o íon de m/z 107/109 Da e também se destaca o pico com m/z em 149/151 Da, como mostrado na Figura 19.

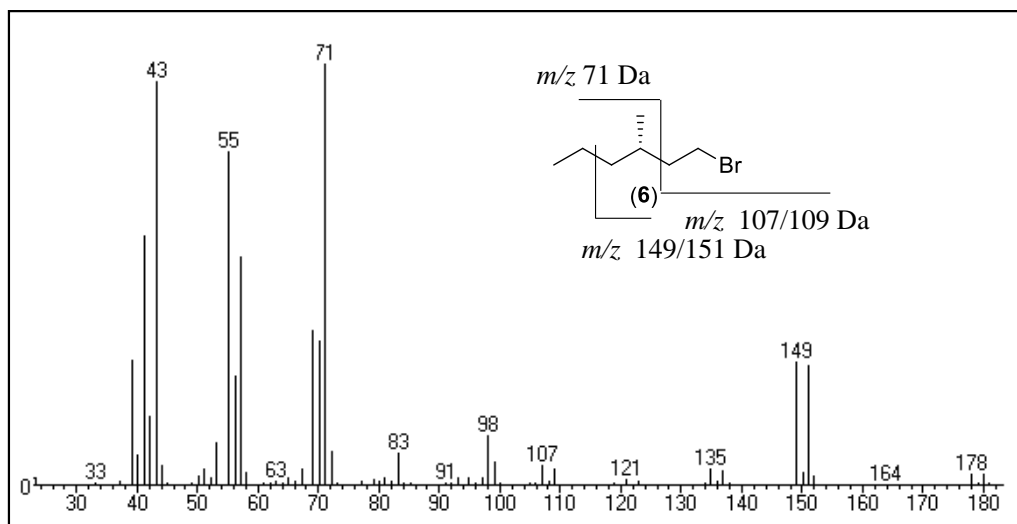
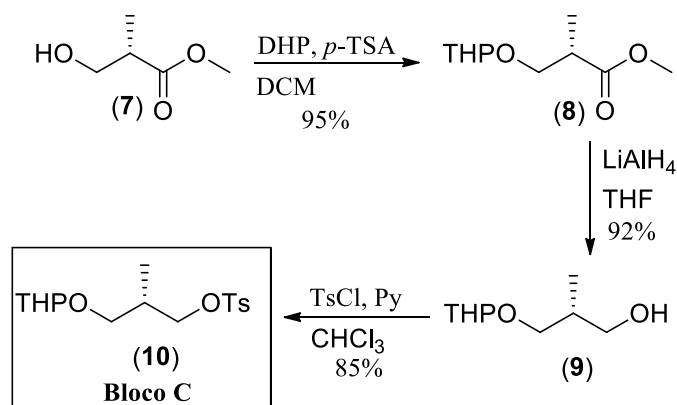


Figura 19: Espectro de massas do brometo **6**

De posse dos blocos de construção A (**4**) e B (**6**), foi iniciada a síntese do bloco de construção C (**10**), para que fosse possível realizar os acoplamentos entre estas moléculas, através de reações de Grignard.

3.3 Síntese do bloco de construção C

No Esquema 7 está descrita a rota seguida para obtenção do tosilato **10**, completando a síntese dos blocos de construção. A primeira etapa foi a reação de proteção da hidroxila do hidróxi-éster **7** com o grupo tetraidropirânica (THP), formando o composto **8**. Utilizou-se este grupo protetor pois em etapas futuras da rota sintética seria necessário realizar desproteção seletiva das hidroxilas presentes no mesmo composto, sendo assim poderia ser selecionado entre o grupo THP e TBS, proveniente do bloco A.



Esquema 7: Rota sintética do bloco de construção C (**10**)

O espectro de massas do composto **8** pode ser observado na Figura 20, onde é possível notar o pico do íon molecular que se apresenta como $[M^+-1]$ com m/z 201 Da. O par de fragmentos característicos para o grupo protetor são os íons com m/z 85 Da e 101 Da.

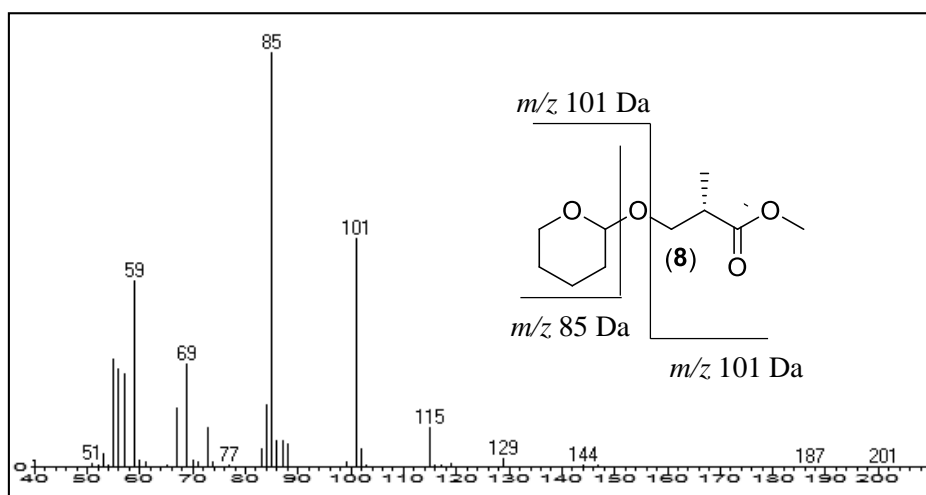


Figura 20: Espectro de massas do éster **8** com os fragmentos destacados

Seguiu-se com a redução do grupamento éster utilizando hidreto de lítio e alumínio, formando o álcool **9**. No espectro de massas (Figura 21) pode ser observado o pico do íon molecular como $[M^+-1]$ com m/z 173 Da. O fragmento com m/z 156 Da caracteriza a perda de água gerando o íon $M-18$. O par de fragmentos com m/z 85/101 Da mostra que a reação de redução não alterou o grupo protetor.

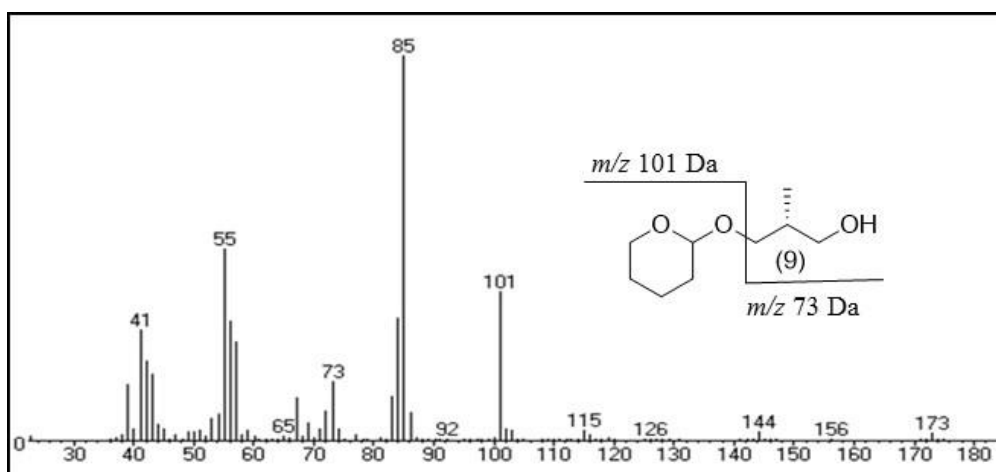


Figura 21: Espectro de massas do álcool **9**

A conclusão da síntese deste bloco se deu através da reação de tosilção, gerando o composto **10**. No espectro de RMN de ^{13}C do composto (Figura 22), a maioria dos sinais

dos carbonos apresentam-se duplicados devido à formação de diastereoisômeros pela presença do grupo protetor tetraidropiranyl que apresenta um centro estereogênico. Referente a este grupo, destacam-se os sinais em aproximadamente 99 ppm referente ao carbono cetálico. Na região de aromático apresentam-se os sinais dos carbonos do grupo tosila e na região dos carbonos carbinólicos três pares de sinais os quais eram esperados para a molécula.

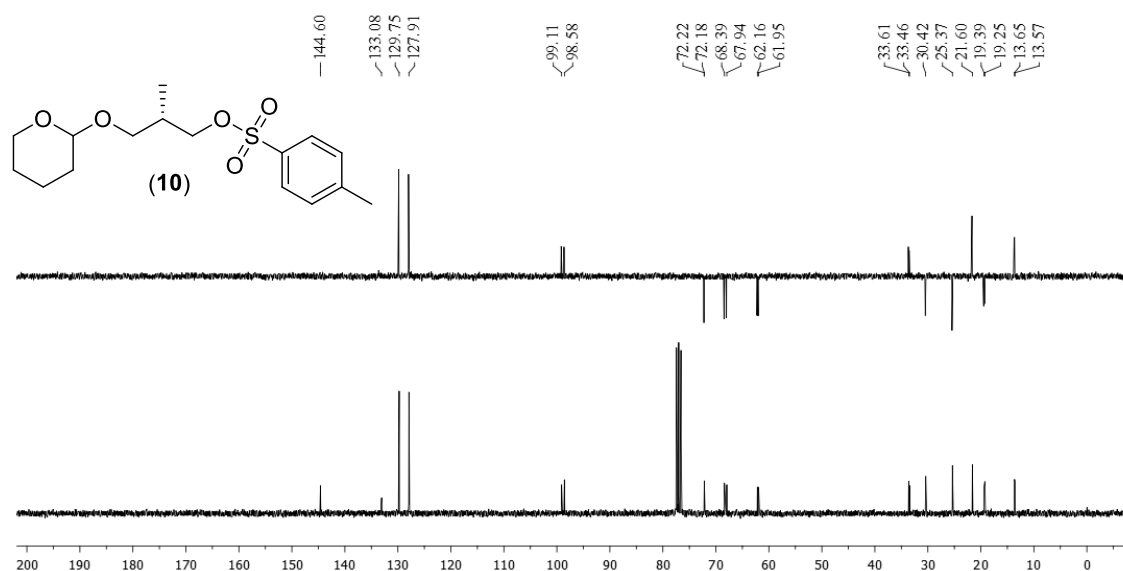


Figura 22: Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (superior) (CDCl_3 , 75 MHz) do bloco C (10)

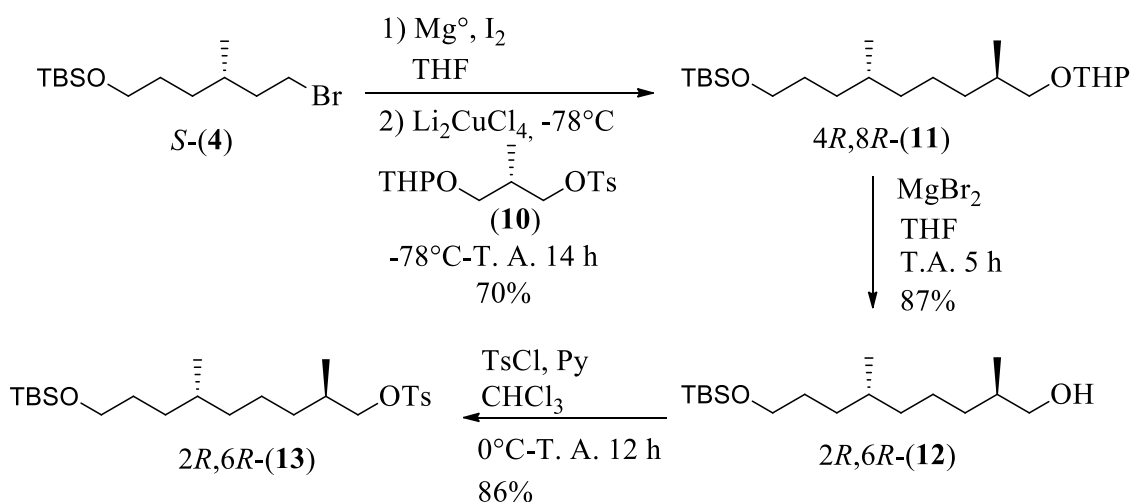
3.4 Reações de acoplamento entre os blocos de construção

Para alcançar os acoplamentos entre os blocos de construção foram realizadas reações de Grignard, método de grande utilidade para formação de ligações carbono-carbono em síntese orgânica. Foi empregada a metodologia de reação de Grignard modificada de Fouquet-Schlosser, a qual emprega o catalisador de Kochi, tetraclorocuprato de dilítio (Li_2CuCl_4),^[76] uma vez que resulta em melhores resultados quando realiza-se a reação entre o reagente de Grignard e grupamento tosila.^[77-79] Tem sido proposto que o excesso de reagente de Grignard reduz o catalisador *in situ* gerando a espécie de cobre (I).^[80] Presume-se que a reação inicial ocorre entre o reagente de Grignard formado e o sal de cobre (I) para formar uma espécie organocobre constituída por uma ou mais unidades de organomagnésio.^[81] Não há evidências que suportem as hipóteses criadas a respeito do ciclo catalítico envolvido, mas o papel crucial na formação da ligação carbono-carbono pode ser atribuído ao clássico processo de ordem inferior do

metal e alquilaletocuprato ou dialquilaletocuprato, se assumirmos que estas espécies são mais reativas quando geradas *in situ*.^[82, 83]

3.4.1 Síntese dos isômeros 4*R*,8*S*,12*S*-(17) e 4*S*,8*S*,12*S*-(17)

As reações de acoplamento foram iniciadas utilizando os blocos A (4) e B (6), derivados do citrônolol, em sua configuração *S* devido à maior disponibilidade do material de partida nessa configuração. No Esquema 8 está demonstrada a rota até obtenção do tosilato 2*R*,6*R*-(13), onde a primeira etapa foi a reação de Grignard entre o tosilato 10 e o brometo *S*-4, seguido da desproteção seletiva do grupo THP do composto formado (11) e posterior tosilatação do álcool gerado (12) para formar o composto que seria empregado na próxima reação de Grignard.



Esquema 8: Rota para obtenção do tosilato 2*R*,6*R*-(13)

A reação entre o reagente de Grignard do brometo 4 e o tosilato 10 ocorreu com 70% de rendimento e são gerados dois subprodutos que são esperados para a reação, sendo estes o dímero gerado pelo ataque do reagente de Grignard formado ao brometo 4 e o composto gerado pela protonação do reagente de Grignard que não reagiu, uma vez que o brometo é utilizado em excesso. No espectro de RMN de ¹³C é possível observar os sinais dos grupos protetores, demonstrando que não ocorreu hidrólise dos mesmos (Figura 23). Devido à presença do grupo protetor THP a maioria dos sinais de carbono ficam duplicados e este grupo é caracterizado pelo sinal em aproximadamente 99 ppm. O grupo protetor TBS se mostrou estável frente às condições da reação de Grignard e podem ser observados os sinais característicos deste grupamento no espectro; o sinal das três metilas ficam evidentes devido a sua maior intensidade em 25,97 ppm e os demais sinais

ocorrem em 18,34 ppm o carbono quaternário do grupo *terc*-butila e em aproximadamente -5 ppm o sinal das duas metilas ligadas ao silício.

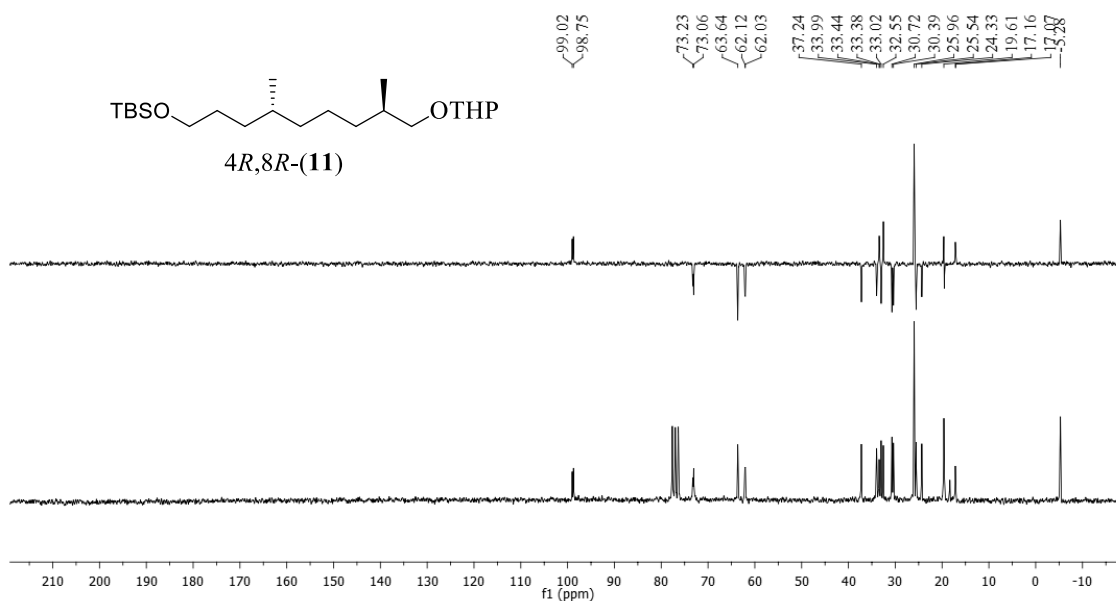


Figura 23: Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (superior) (CDCl_3 , 50 MHz) do composto **4R,8R-11**

O espectro na região do infravermelho apresenta as bandas que também caracterizam os grupamentos presentes na molécula (Figura 24). Estão presentes as bandas características dos grupos protetores contidos na molécula, tetraidropirânica e *terc*-butildimetilsilila. Observa-se o estiramento simétrico e assimétrico da ligação C-Si com bandas estreitas e intensas em 1253 cm^{-1} e 834 cm^{-1} . Já o carbono cetálico gera a banda do estiramento da ligação O-C-O em 1102 cm^{-1} . O estiramento da ligação C-O-C também pode ser observado com a banda em 1032 cm^{-1} .

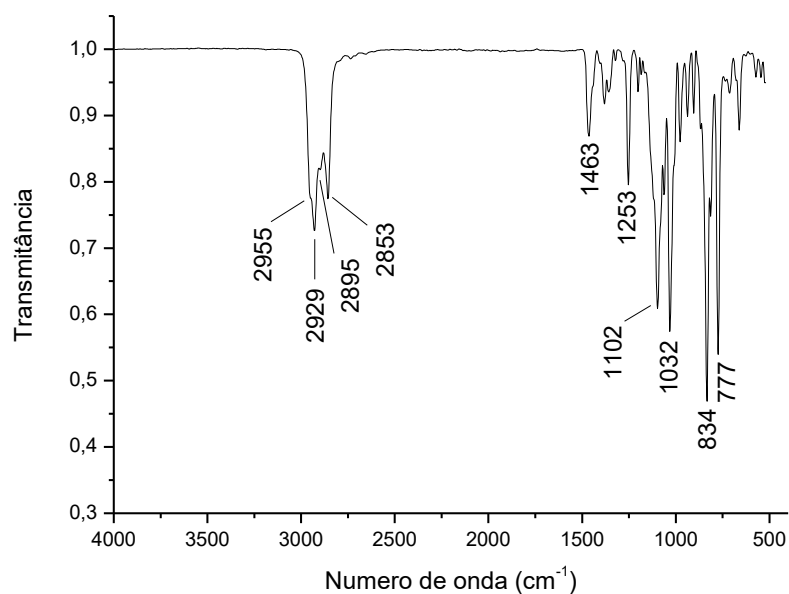


Figura 24: Espectro na região do infravermelho do composto 4R,8R-11

A síntese seguiu com a desproteção seletiva do grupo tetraidropiranila utilizando brometo de magnésio anidro gerando o álcool 2R,6R-12. Uma vez que ocorreu a hidrólise deste grupo, o qual gerava os diastereoisômeros devido à presença de um centro estereogênico, o espectro de RMN de ^{13}C fica descongestionado, como pode ser observado na Figura 25. Nota-se o desaparecimento dos sinais do cetel do grupo protetor e a presença de apenas dois sinais na região de carbono carbinólico que é o esperado para o composto. Vale ressaltar que não foi evidenciada a desproteção do grupo TBS, demonstrando que a reação foi seletiva para este composto, e os sinais deste grupo podem ser observados em aproximadamente 26 ppm o sinal referente às três metilas do grupo *tert*-butil por isso possuem uma maior intensidade no espectro, o carbono quaternário deste mesmo grupamento em 18,34 e ainda os sinais das duas metilas ligadas ao silício em -5,28 ppm.

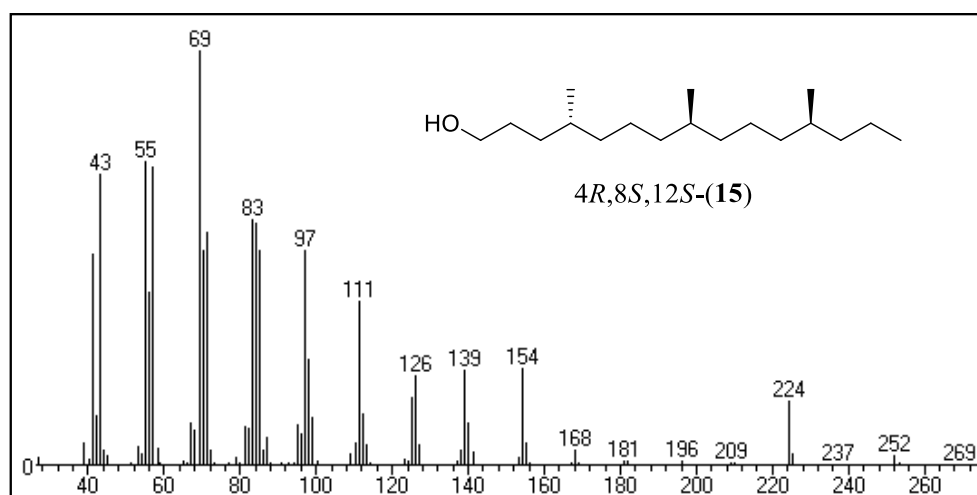
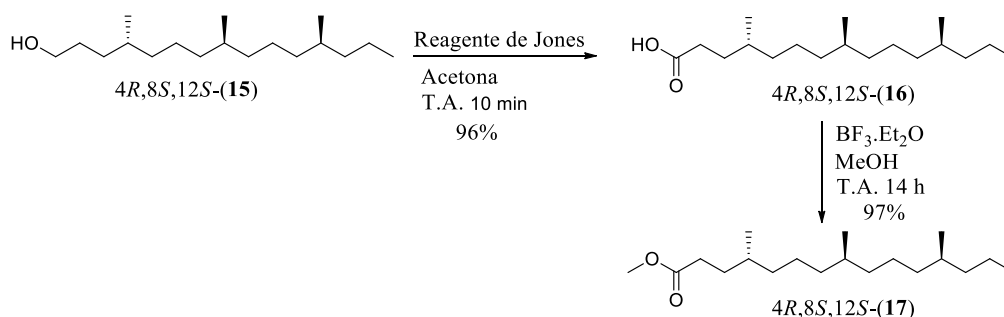


Figura 29: Espectro de massas do álcool $4R,8S,12S$ -**15**

No Esquema 10 estão apresentadas as duas etapas finais para obtenção da estrutura do éster natural, onde o álcool $4R,8S,12S$ -**15** foi oxidado utilizando reagente de Jones, que leva a oxidação de álcoois primários em ácidos carboxílicos, através da aplicação de ácido crômico que é gerado pela reação entre óxido de cromo VI e ácido sulfúrico. Não foi necessário realizar etapa de purificação do composto, sendo que este foi isolado apenas para medida de $[\alpha]_D$ e análise de CG-MS.



Esquema 10: Obtenção do primeiro isômero do éster ($4R,8S,12S$ -**17**) produzido por machos de *Edessa meditabunda*

No espectro de massas do ácido $4R,8S,12S$ -**16**, apresentado na Figura 30, é possível observar o pico do íon molecular com m/z 284 Da. O pico base do espectro é gerado pela fragmentação entre os carbonos 12 e 13 da cadeia principal, devido à presença da ramificação metílica na posição 12 que irá favorecer esta fragmentação. Outros fragmentos para o composto estão destacados na figura.

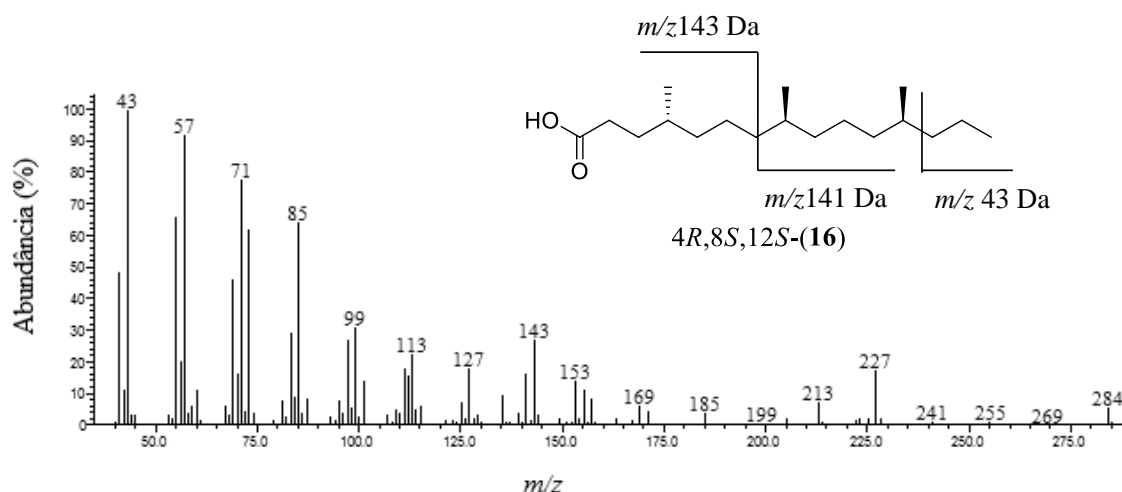
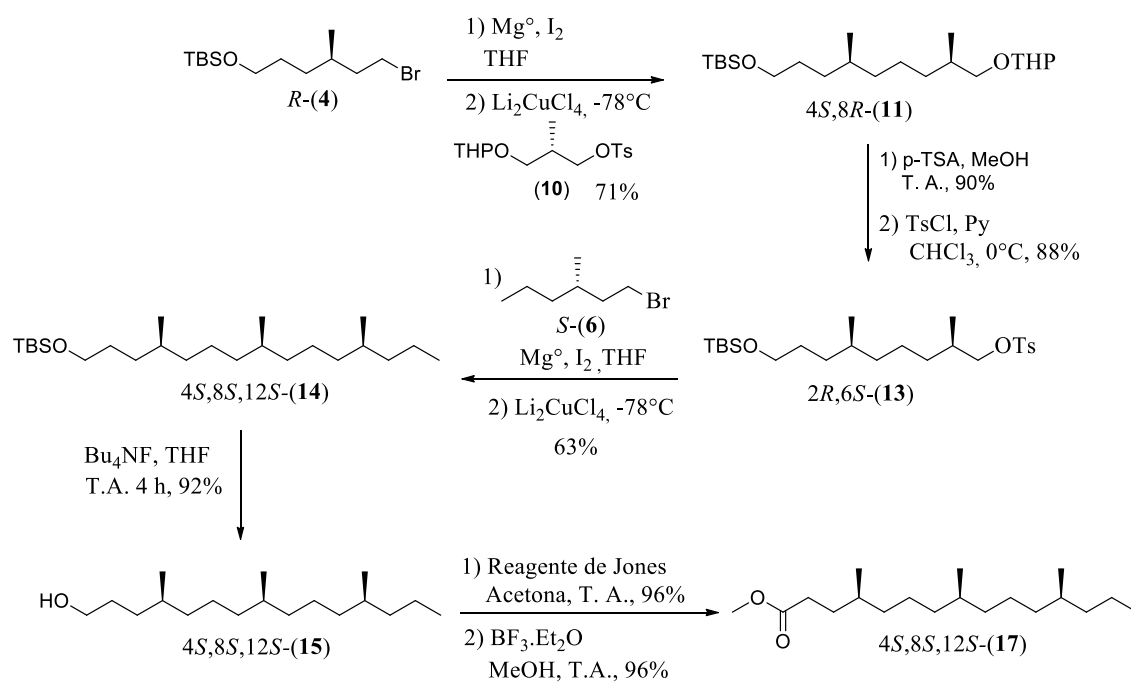


Figura 30: Espectro de massas do ácido 4*R*,8*S*,12*S*-(**16**)

Para finalizar a síntese a reação de esterificação foi feita através do uso de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ e metanol, fornecendo o produto desejado sem necessidade de purificação, obtendo-se o primeiro isômero da estrutura do éster natural produzido pelos machos de *Edessa mediatubunda*, 4*R*,8*S*,12*S*-(**17**). Seguindo a mesma sequência de acoplamentos, porém iniciando com o bloco A (**4**) na configuração *R* e o segundo acoplamento com o bloco B (**6**) na configuração *S*, foi possível obter o isômero 4*S*,8*S*,12*S*-(**17**), como mostrado no Esquema 11.



Esquema 11: Rota para obtenção do isômero 4*S*,8*S*,12*S*-(**17**)

Os isômeros do éster apresentaram dados espectroscópicos muito semelhantes e os espectros de massas foram idênticos entre si e com o espectro de massas do composto natural. No espectro de RMN de ^{13}C do éster 4*S*,8*S*,12*S*-(**17**) pode-se observar o sinal do carbono da carboxila do éster em aproximadamente 174 ppm, bem como o carbono da metila do éster que apresenta um deslocamento de 51,43 ppm. A região de carbono alifáticos fica bastante congestionada, porém é possível observar o deslocamento de todos carbonos (Figura 31).

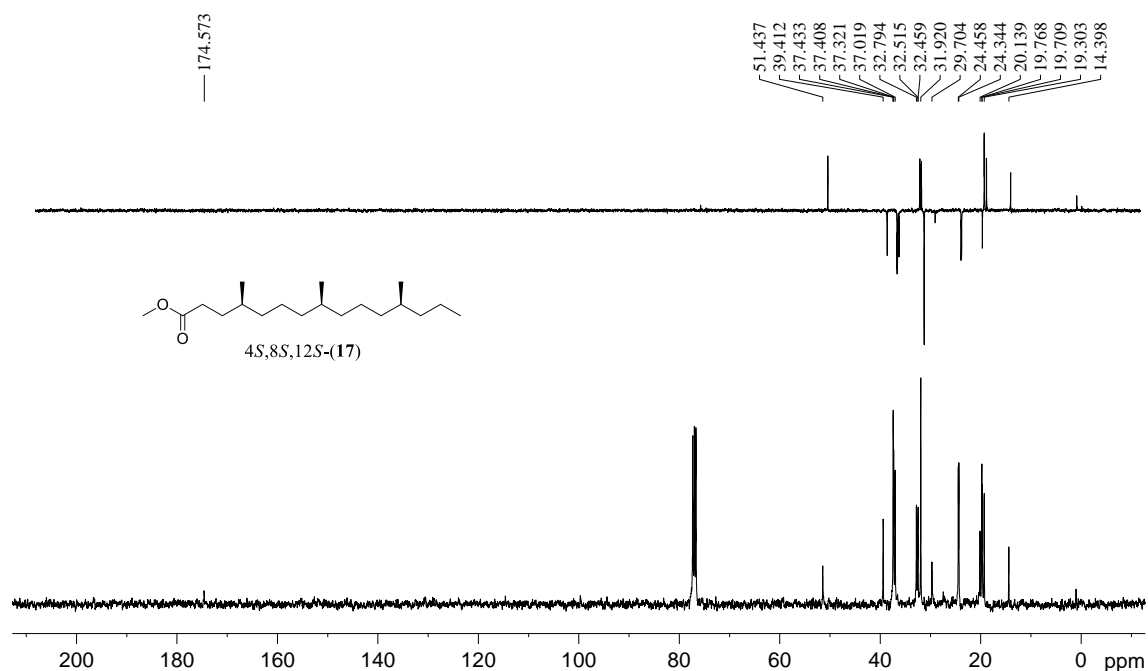


Figura 31: Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (superior) (CDCl_3 , 100 MHz) do isômero 4*S*,8*S*,12*S*-(**17**)

No espectro de RMN de ^1H pode-se observar o sinal dos hidrogênios ligados ao carbono da metila do grupamento éster como um simpleto com deslocamento de 3,66 ppm. As metilas ligadas ao carbono α carboxila ocorrem como um multipletto com deslocamento de 2,23-2,38 ppm (Figura 32).

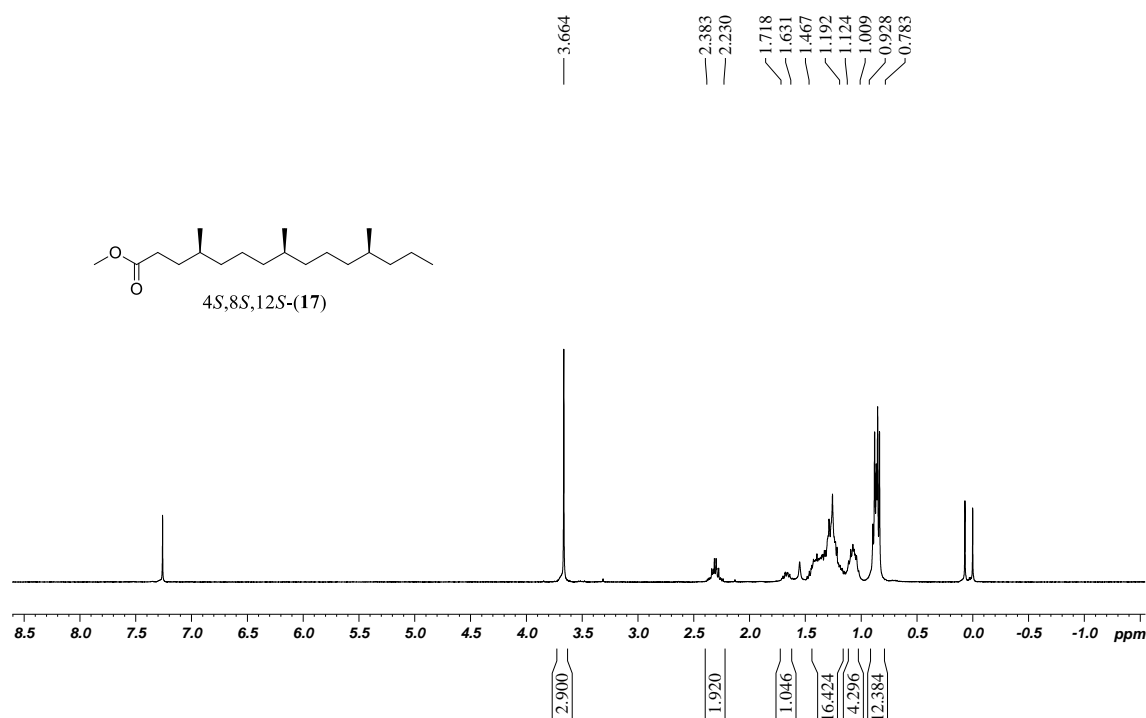
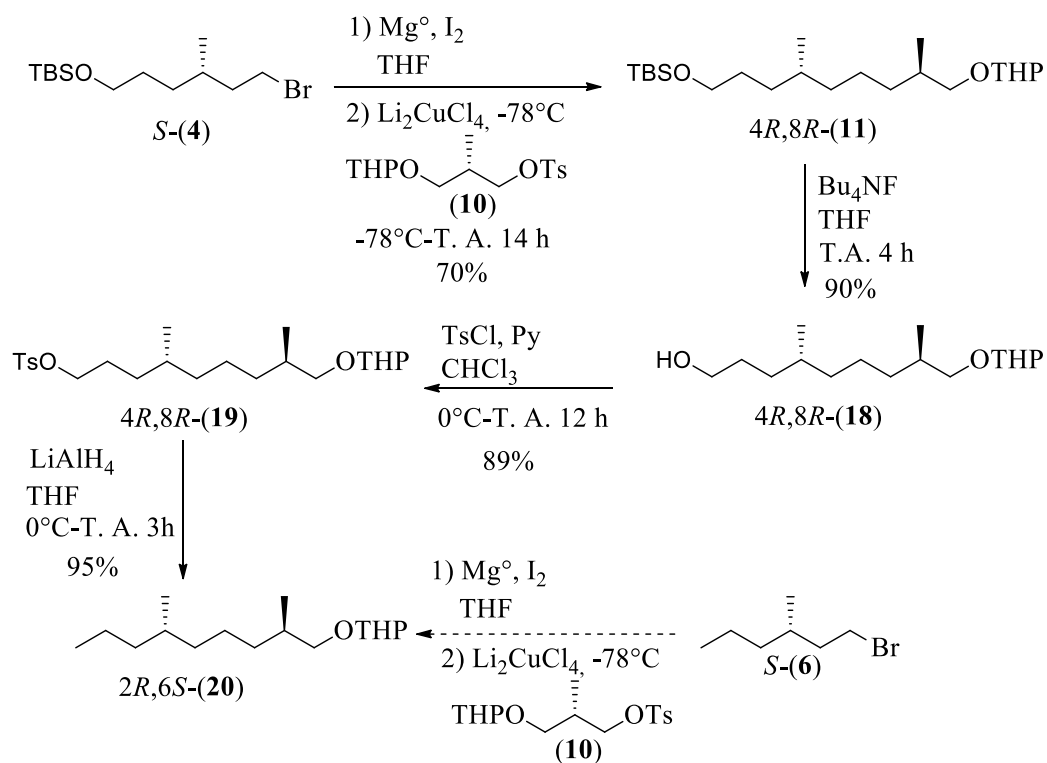


Figura 32: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do isômero 4S,8S,12S-(17)

3.4.2 Síntese dos isômeros 4R,8R,12S-(17) e 4R,8R,12R-(17)

Para síntese de dois novos isômeros a estratégia tomada foi diferente do uso do bloco de construção B (**6**) para o primeiro acoplamento da rota (flecha pontilhada no Esquema 12), uma vez que a síntese deste composto era a etapa que apresentava o menor rendimento da rota sintética (75%) e o composto é volátil, o que faz com que seja muito laborioso utilizar o mesmo, especialmente quando se realiza etapas anídras como a reação de Grignard. Por isso o caminho tomado foi obter os novos isômeros a partir dos intermediários já sintetizados através do primeiro acoplamento realizado para síntese dos isômeros 4R,8S,12S-(17) e 4S,8S,12S-(17). Isso está demonstrado no Esquema 12 para obtenção do composto 2R,6S-(20), onde a partir do composto 4R,8R-(11), o grupo protetor retirado nesse caso foi o *tert*-butildimetilsilila e não o tetraidropiranila como realizado na rota anterior, formando o composto 4R,8R-(18). Após esta etapa a hidroxila foi tosilada (4R,8R-19) e seguiu-se com redução deste grupamento, obtendo-se o composto de interesse 2R,6S-(20), que seria o obtido iniciando-se com o reagente de Grignard do brometo **6**, etapa demonstrada com a flecha pontilhada no esquema.



Esquema 12: Obtenção do composto **2R,6S-(20)** a partir do intermediário **4R,8R-(11)**

A caracterização do composto **4R,8R-(18)** demonstrou seletividade no uso de fluoreto de tetra-*n*-butilamônio para desproteção do grupo TBS, porém foi isolado cerca de 5% do diol formado pela desproteção dos dois grupos protetores. O espectro de massas está apresentado na Figura 33 onde alguns fragmentos que caracterizam a molécula estão destacados.

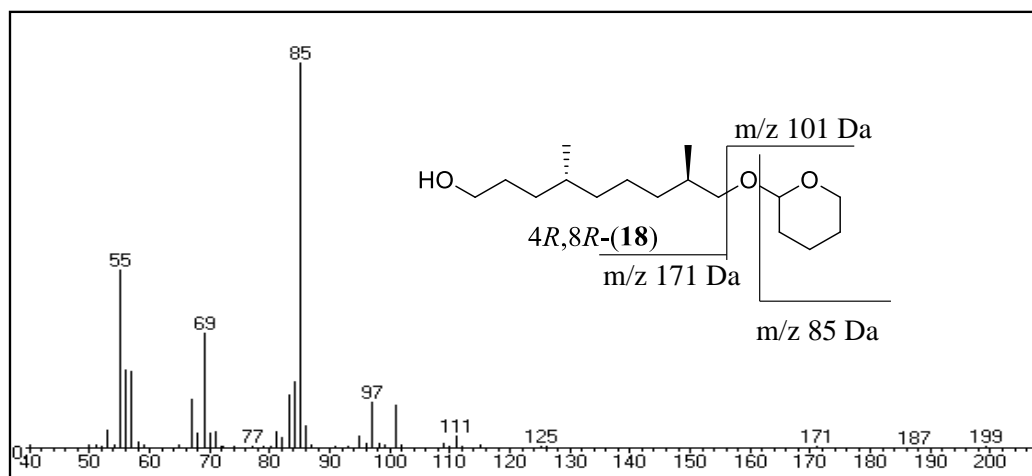


Figura 33: Espectro de massas do álcool **4R,8R-(18)**

No espectro de RMN de ^{13}C apresentado na Figura 34 nota-se que não estão presentes os sinais característicos do grupo TBS, porém ainda é possível observar os

sinais para o grupo THP, como o carbono cetálico em aproximadamente 99 ppm. Três sinais de carbono carbinólico estão presentes e os demais sinais na região de hidrocarboneto alifático.

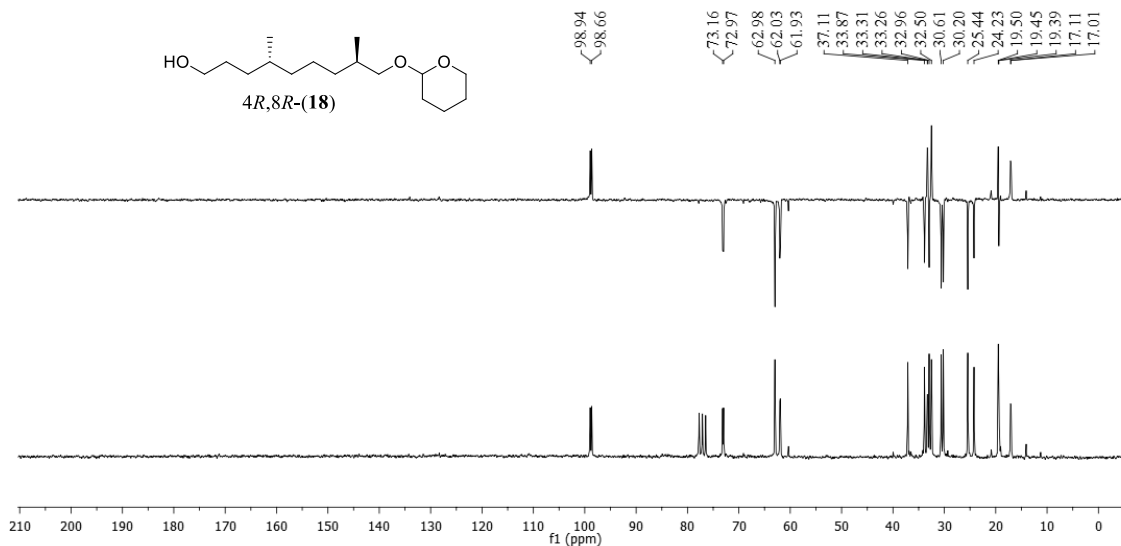


Figura 34: Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (superior) (CDCl_3 , 50 MHz) do álcool 4R,8R-(18)

Na Figura 35 pode ser observado o espectro na região do infravermelho do álcool 4R,8R-(18). A banda característica do estiramento O-H se dá em 3396 cm^{-1} demonstrando a ocorrência da desproteção do grupo TBS. Pode-se notar a seletividade na desproteção uma vez que não é observada a banda característica do estiramento C-Si que deveria se dar em aproximadamente 1260 cm^{-1} com intensidade forte e banda estreita, porém observa-se a presença da banda do estiramento O-C-O do grupo cetálico em 1120 cm^{-1} caracterizando a presença do grupo tetraidropiranila. A banda de estiramento C-O de álcoois também pode ser observada com intensidade forte em 1026 cm^{-1} e a presença de banda intensa em 1060 cm^{-1} que se refere ao estiramento C-O-C. As bandas em 2927 cm^{-1} e 2868 cm^{-1} caracterizam os estiramentos C-H da porção alifática da molécula, por isso se apresentam largas e intensas.

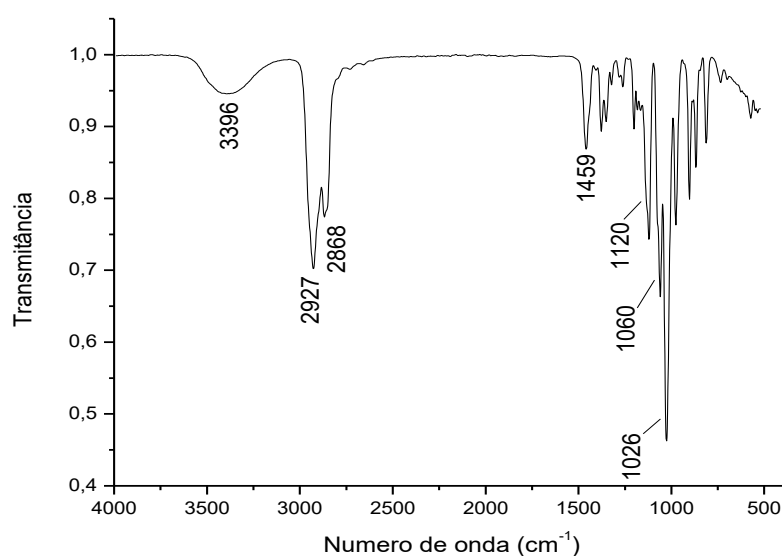


Figura 35: Espectro na região do Infravermelho do álcool 4*R*,8*R*-(**18**)

A próxima etapa da rota foi a tosilação da hidroxila do álcool 4*R*,8*R*-(**18**), formando o tosilato 4*R*,8*R*-(**19**). No espectro de RMN de ^1H (Figura 36) pode ser observado que ocorreu a reação devido à presença dos sinais do grupo tosilato com os hidrogênios na região de aromático e um simpleto referente à metila ligada ao anel aromático em 2,45 ppm. O multiplete em 4,52-4,59 ppm se refere ao hidrogênio ligados ao carbono cetálico e em 4,01 um triplete dos hidrogênios ligados ao carbono carbinólico ligado ao tosilato, ambos apresentados na expansão. Os demais sinais de hidrogênio presentes no espectro estão condizentes com a caracterização do composto.

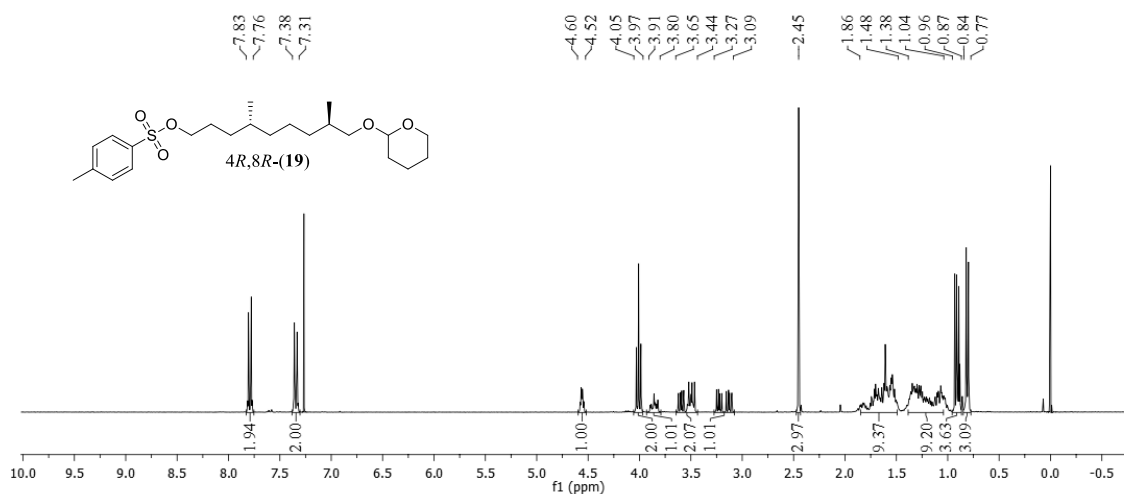


Figura 36: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do tosilato 4*R*,8*R*-(**19**)

Seguindo a síntese o carbono ligado ao grupo toсила foi reduzido utilizando LiAlH_4 , gerando o composto $2R,6S$ -(**20**). Seu espectro de RMN de ^{13}C (Figura 37) apresenta os sinais do grupo protetor THP, bem como em aproximadamente 62 ppm e 73 ppm os sinais dos dois carbonos carbinólicos esperados para o composto e nota-se que os sinais dos carbonos aromáticos.

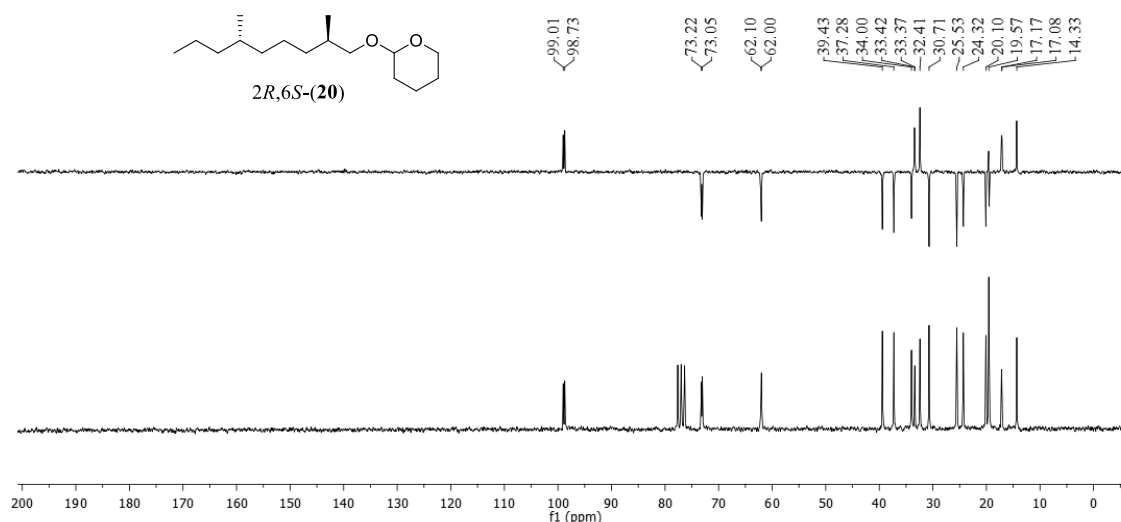
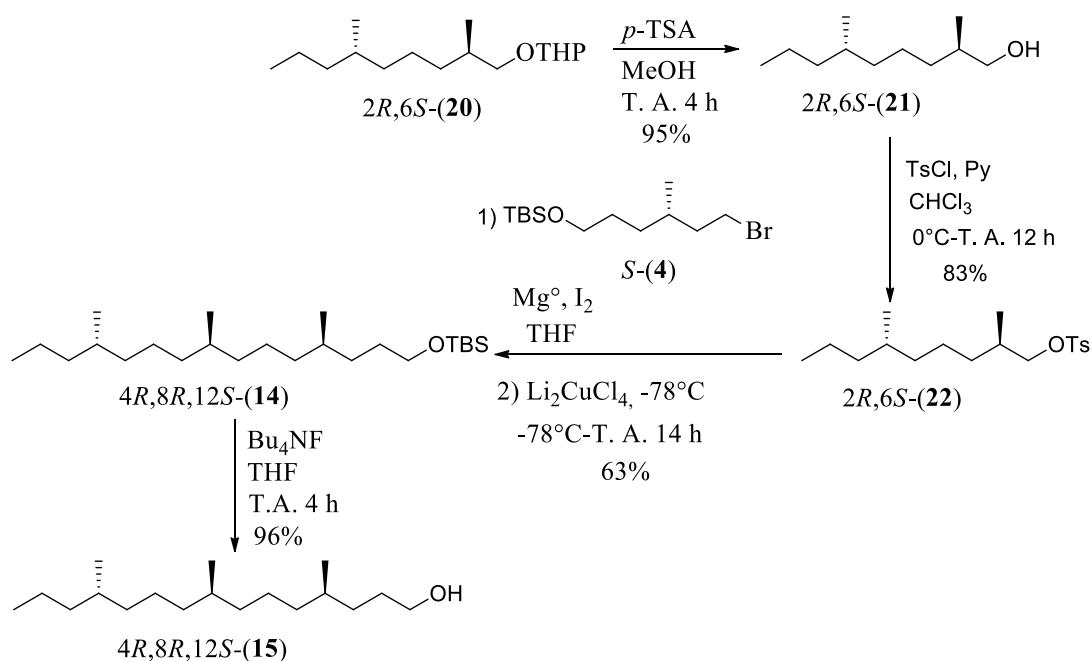


Figura 37: Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (superior) (CDCl_3 , 50 MHz) do composto $2R,6S$ -(**20**)

Após a obtenção do composto $2R,6S$ -(**20**), a rota seguiu para realização do segundo acoplamento como demonstrado no Esquema 13. O grupo protetor tetraidropirânica foi removido fornecendo o álcool $2R,6S$ -(**21**), o qual foi tosilado ($2R,6S$ -(**22**)) para posterior reação de acoplamento com o reagente de Grignard do brometo **4**, para obtenção do álcool $4R,8R,12S$ -(**15**) após desproteção da hidroxila.



Esquema 13: Rota para obtenção do isômero 4R,8R,12S-(15)

O espectro de RMN de ^1H do álcool 2R,6S-(21) está apresentado na Figura 38. Na expansão pode-se observar os sinais dos hidrogênios ligados ao carbono carbinólico. Estes hidrogênios são diastereotópicos devido à proximidade da ramificação metílica com centro definido, o que faz com estes sejam diferenciados. Cada um deles se apresenta como duplo duplete e ocorre efeito telhado devido à proximidade do deslocamento. Eles acoplam com o hidrogênio metínico do CH α ao carbono em que estão ligados com uma constante de 6,55 Hz ($\text{H}_a\text{-H}_c$) e 5,79 Hz ($\text{H}_b\text{-H}_c$) e acoplam entre si com uma constante geminal de 10,4 Hz.

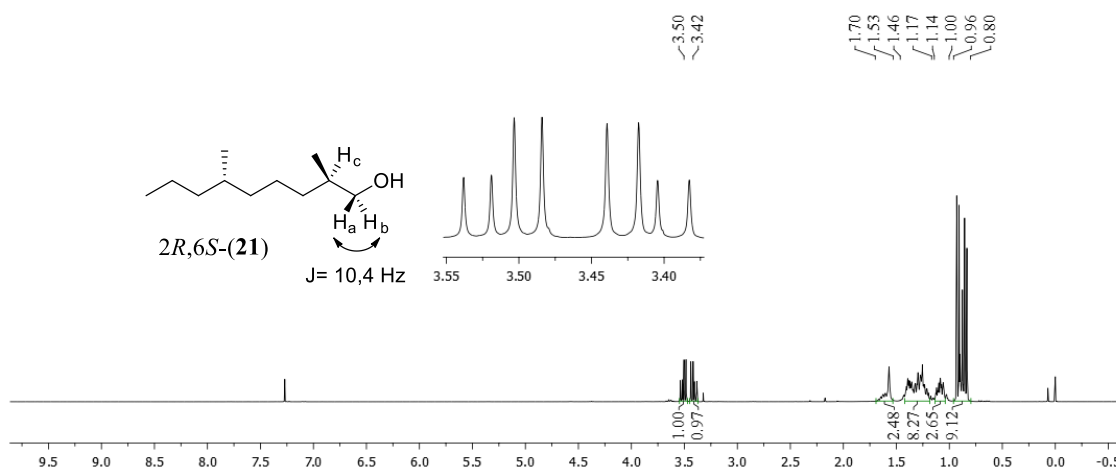


Figura 38: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do álcool 2R,6S-(21)

O álcool *2R,6S*-(**21**) teve sua hidroxila tosilada, formando o composto *2R,6S*-(**22**). No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 39) pode-se notar o aparecimento dos sinais que caracterizam o sinal do grupo tosilato na região de aromático, bem como o deslocamento do carbono carbinólico para campo mais alto. Os demais sinais se encontram na região de hidrocarboneto como esperado para o composto.

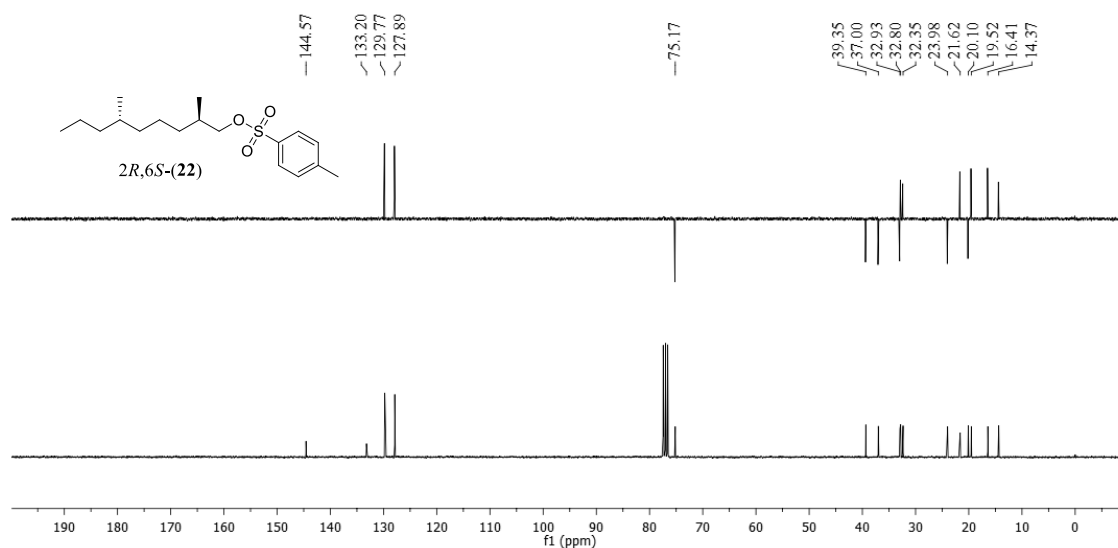


Figura 39: Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135(superior) (CDCl_3 , 75 MHz) do tosilato *2R,6S*-(**22**)

Os grupamentos presentes no composto também foram caracterizados através de seu espectro na região do infravermelho (Figura 40). Podem ser observadas as bandas intensas esperadas referentes à vibração simétrica e assimétrica do estiramento da ligação $\text{S}=\text{O}$ em 1360 e 1174 cm^{-1} . As bandas em 2956, 2927 e 2870 cm^{-1} são oriundas do estiramento das ligações $\text{C}-\text{H}$ da porção alifática da molécula.

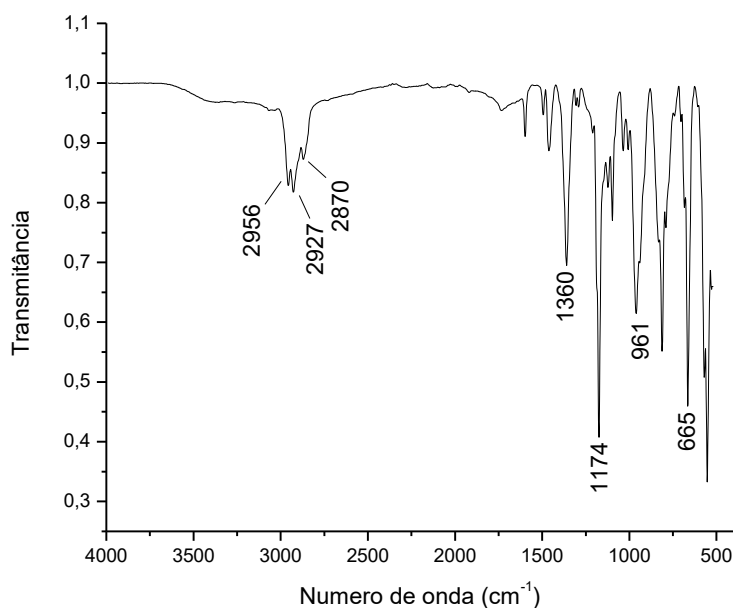


Figura 40: Espectro na região do infravermelho do tosilato *2R,6S*-(**22**)

A rota seguiu com a reação entre o tosilato *2R,6S*-(**22**) e o reagente de Grignard do brometo *S*-(**4**) utilizando Li_2CuCl_4 como catalisador, formando o composto *4R,8R,12S*-(**14**) com 63% de rendimento. Nesta etapa o dímero formado pela reação entre o reagente de Grignard e outra molécula de brometo apresenta R_f muito próximo do produto formado, o que fez com que a purificação do composto fosse laboriosa.

Os dados espectroscópicos obtidos para os compostos sintetizados a partir do composto *4R,8R,12S*-(**14**) até obtenção do éster equivalente foram todos semelhantes aos isômeros já descritos. No espectro de massas apresentado na Figura 41, que é idêntico para todos isômeros, é possível observar a presença do pico do íon molecular como $M-1$ com m/z 385 Da. O fragmento com m/z 369 Da caracteriza a perda de uma metila do grupo protetor e o fragmento com m/z 269 Da caracteriza o rompimento da ligação O-Si. Na figura outros fragmentos que caracterizam a molécula estão destacados.

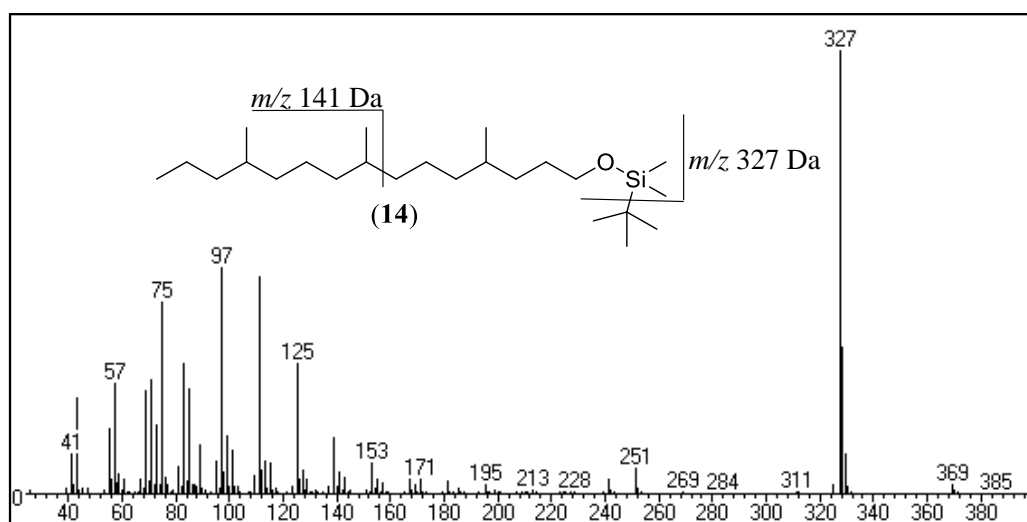


Figura 41: Espectro de massas do composto **14**

O composto teve sua hidroxila desprotegida utilizando fluoreto de tetra-*n*-butilamônio, fornecendo o álcool 4*R*,8*R*,12*S*-(**15**). No espectro de RMN de ^1H apresentado na Figura 42 pode-se observar que a região de hidrogênios de hidrocarboneto saturado encontra-se congestionada devido à porção alifática da molécula. Em 3,56 ppm observa-se o sinal dos hidrogênios ligados ao carbono carbinólico do álcool que se apresentam como um tripleto, uma vez que agora não há diferenciação diastereotópica destes já que a ramificação metílica que possui o centro definido está distante.

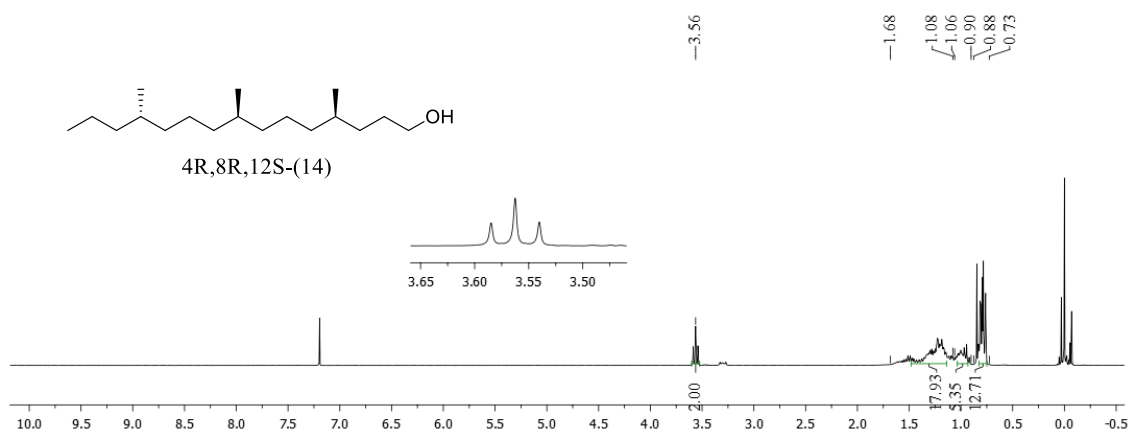
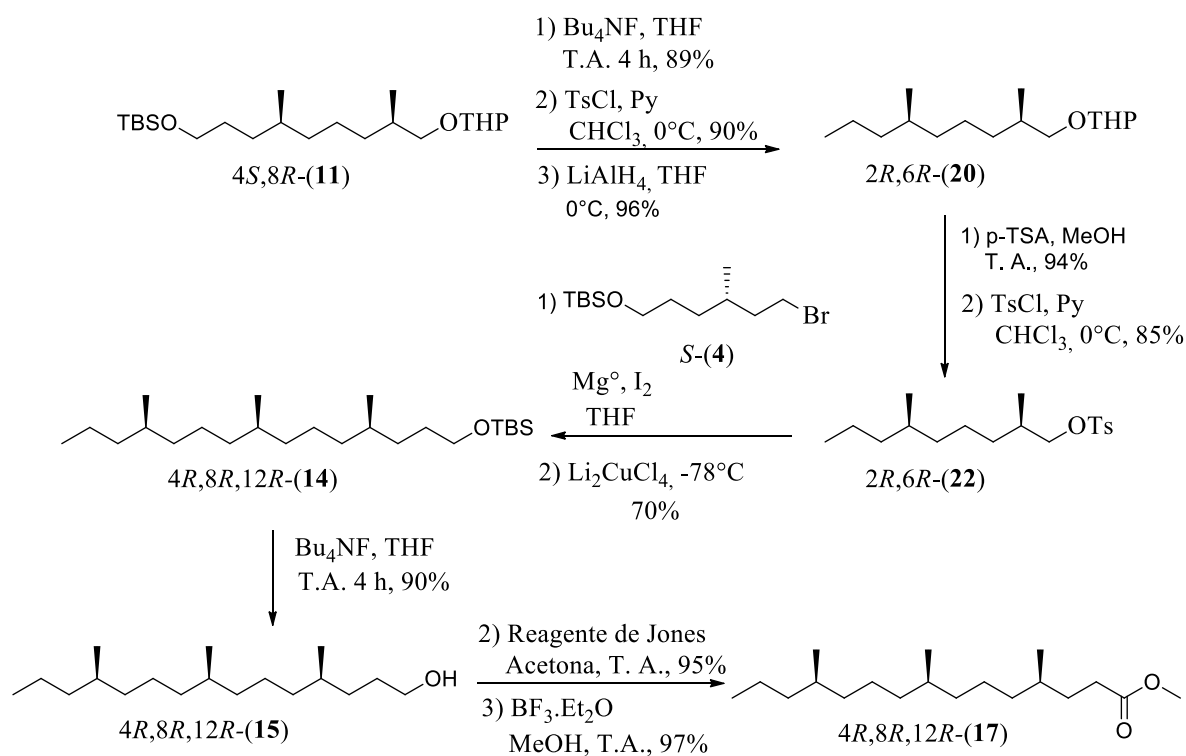


Figura 42: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do álcool 4*R*,8*R*,12*S*-(**15**)

Assim como já descrito para os outros isômeros, o álcool 4*R*,8*R*,12*S*-(**15**) foi oxidado ao ácido correspondente utilizando reagente de Jones, seguido de esterificação para obtenção do terceiro isômero da estrutura do éster natural, 4*R*,8*R*,12*S*-(**17**). De forma análoga à rota utilizada para obtenção deste isômero foi feita a síntese do estereoisômero 4*R*,8*R*,12*R*-(**17**), através do uso do isômero intermediário 4*S*,8*R*-(**11**) que após cinco

etapas levou à obtenção do tosilato **2R,6R-(22)**. O segundo acoplamento foi realizado utilizando este tosilato e o reagente de Grignard do bloco *S*-(**4**), como demonstrado no Esquema 14. Após as etapas de desproteção do grupo tetraidropiranila, oxidação utilizando reagente de Jones e esterificação foi obtido o quarto isômero **4R,8R,12R-(17)**.



Esquema 14: Rota para obtenção do estereoisômero **4R,8R,12R-(17)**

O espectro de massas para a estrutura do éster **17** está apresentado na Figura 43. Pode-se notar o pico do íon moléculas com m/z 298 Da e a presença dos fragmentos com quebra das ligações junto às ramificações metílicas, formando o fragmento do pico base com m/z 87 Da e os fragmentos com m/z 157 Da e 227 Da, como destacado na figura.

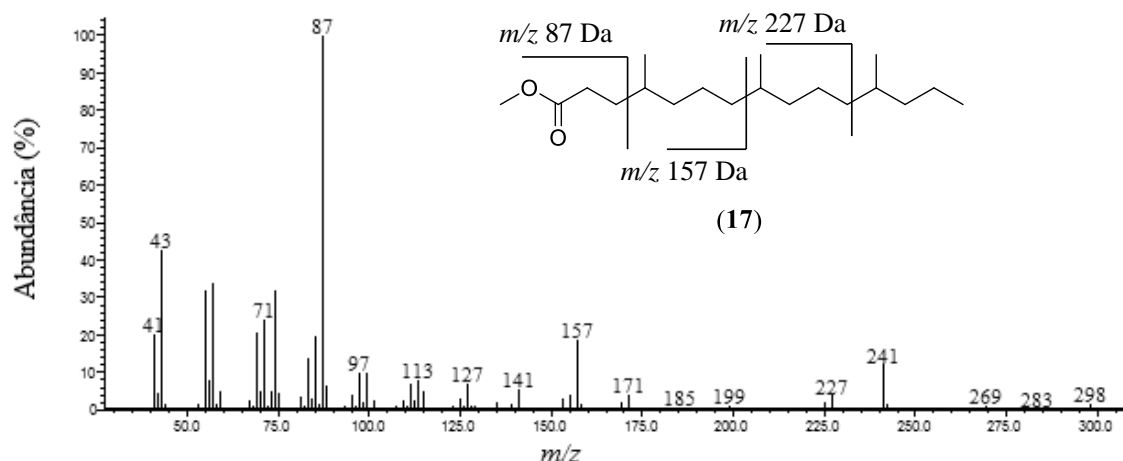
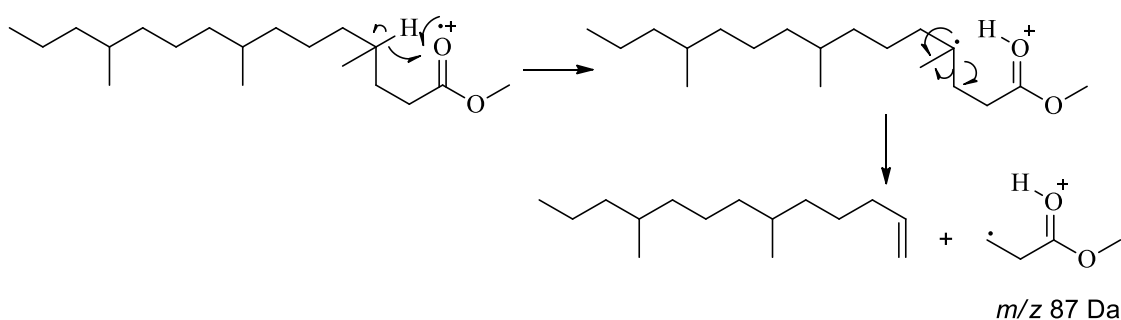


Figura 43: Espectro de massas do éster **17** e os fragmentos destacados

A β -clivagem característica para éster com rearranjo de hidrogênio γ (McLafferty) explica a alta intensidade do fragmento com m/z 87 Da, como mostrado no Esquema 15.



Esquema 15: Proposta de fragmentação da molécula do éster **17**

Os quatro isômeros obtidos neste estudo estão apresentados na Figura 44 com seus respectivos rendimentos globais e medidas de rotatividade específica. Pode-se notar que o par de enantiômeros que possuem as três ramificações metílicas com a mesma configuração foram obtidos, os isômeros (4*S*,8*S*,12*S*) e (4*R*,8*R*,12*R*)-4,8,12-trimetilpentadecanoato de metila, sendo que se tem um maior interesse nestes compostos devido à fatores biosintéticos que serão discutidos a seguir.

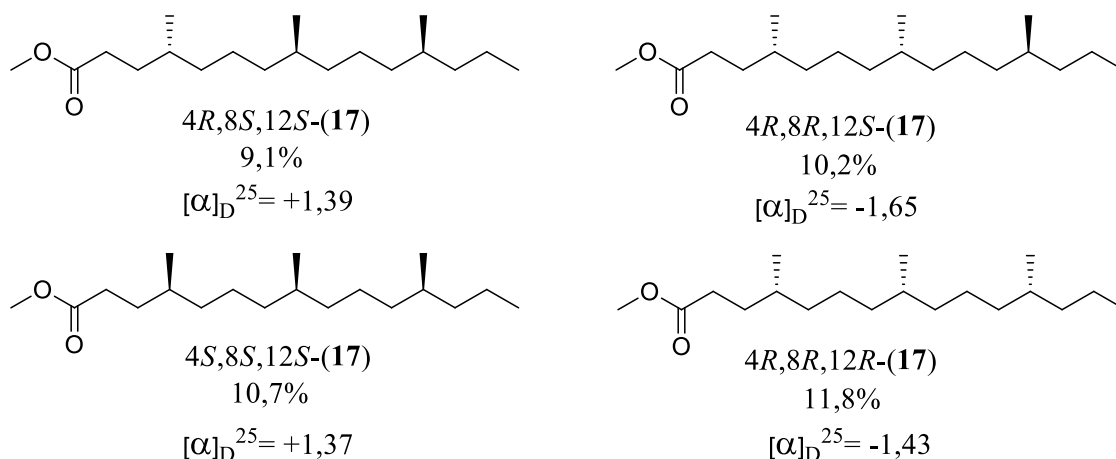


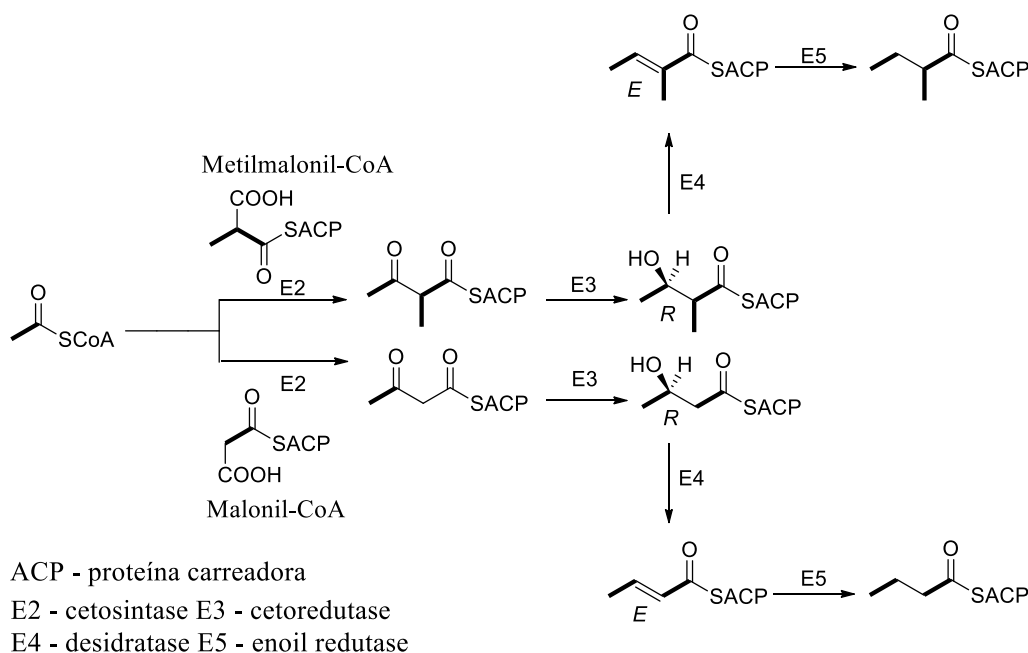
Figura 44: Estrutura dos quatro isômeros sintetizados e seus respectivos rendimentos globais

3.5 Rota biossintética para obtenção do composto natural e resolução do racemato

A natureza é uma fonte irrefutável de inspiração para a ciência e a observação e compreensão dela pode nos levar à novos passos de evolução na pesquisa.^[84] Os organismos vivos produzem uma gama de metabólitos secundários com estrutura química variada e origens metabólicas diversas. Muitas destas substâncias apresentam utilidade como produtos naturais em medicina, agricultura e novos materiais.^[85] A natureza emprega estratégias aparentemente infundáveis para produzir moléculas complexas e reproduzir essas abordagens tem sido uma rica fonte de inovação química.^[86]

A compreensão da biossíntese utilizada para produzir a molécula alvo deste estudo pode nos dar indícios para racionalização das possibilidades estereoquímicas do composto natural. A estrutura do composto produzido pelos machos sugere que este provavelmente deve ser biossintetizado no organismo através da rota do acetato. Neste tipo de rota ocorre a inserção na unidade iniciadora de grupamentos acetato (Malonil-CoA) aumentando a cadeia em dois átomos de carbono e/ou unidades propionato (Metilmalonil-CoA) que leva à inserção de dois átomos de carbono e a formação de ramificações metílicas na cadeia. A unidade propionato também pode ser utilizado como a unidade iniciadora, levando à formação da cadeia principal com número ímpar de átomos de carbono uma vez que esta inicia a cadeia com três átomos de carbono (Esquema 16).^[87] Neste processo de construção da cadeia carbônica ocorre a ação de diversas enzimas, como demonstrado no esquema, sendo que sabe-se que a redução da carbonila sempre acontece de forma específica, formando o álcool intermediário na forma

enantiomérica *R*, bem como a etapa de desidratação que leva à formação da dupla *E*. Na etapa final do processo ocorre a ação de uma redutase que faz a redução da ligação dupla.



Esquema 16: Esquema de biossíntese da rota do acetato

Todo organismo tende a realizar seus metabolismos de tal forma que ocorra o consumo de menor quantidade de energia possível, portanto quando este organismo possui uma enzima para realizar um determinado trabalho, esta mesma enzima irá exercer esta função sempre que necessário. A maioria dos produtos naturais quirais são isolados na forma enantiomérica pura, o que não é surpreendente uma vez que as enzimas envolvidas no processo são elas mesmas quirais.^[86] A enzima envolvida na biossíntese confere ao produto a sua especificidade com relação à quiralidade, sendo assim, sempre que a mesma função for exercida pela enzima a quiralidade será mantida.

No caso do composto alvo deste estudo, acredita-se que a biossíntese possui como unidade iniciadora o propionil-CoA levando à cadeia principal com número ímpar de átomos de carbono e as demais unidades são inseridas conforme a necessidade da posição das ramificações metílicas (Figura 45). Como discutido, espera-se que a mesma enzima esteja sendo utilizada no processo estereoquímico da unidade propionato gerando as ramificações durante a biossíntese, logo é esperado que a especificidade com relação à quiralidade destas metilas seja mantida.^[88] Com isso, há uma grande probabilidade destes grupamentos possuírem a mesma configuração. De fato, sabe-se que dentro da gama de

feromônios já identificados, um número ínfimo destes não apresenta esse padrão quando se tem uma mesma função esperada da enzima.^[89]

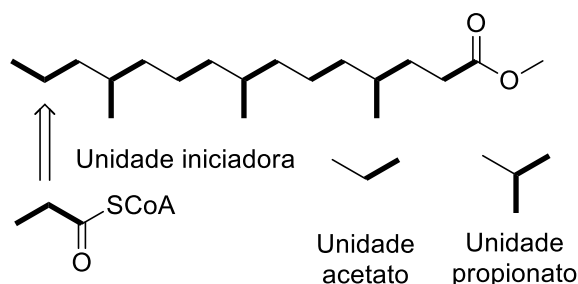


Figura 45: Unidades utilizadas na provável biossíntese do 4,8,12-trimetilpentadecanoato de metila

Diversas metodologias são comumente utilizadas quando se deseja determinar a estereoquímica de um composto natural. Quando é possível comparar com dados já reportados na literatura medidas de rotatividade óptica são uma excelente opção, assim como o uso de dados de ressonância magnética nuclear. No caso do RMN quando a molécula é inédita, sendo assim não há dados para comparação, uma possibilidade é o uso do método de Mosher (aplicado normalmente à álcoois primários e secundários). Esta metodologia consiste em derivatizar a amostra com ambos enantiômeros de um auxiliar quiral e comparar os dados obtidos de experimentos de RMN de ^1H para determinar a configuração absoluta.^[90] Porém no caso da ecologia química normalmente a quantidade de amostra extraída do inseto fica na faixa de nanogramas até microgramas, sendo assim não se tem amostra suficiente para utilizar as metodologias clássicas. O uso de métodos cromatográficos se aplica melhor nesta área devido à limitação de amostra, como cromatografia gasosa e cromatografia líquida de alta eficiência empregando colunas com fase estacionária quiral, através da comparação dos tempos de retenção. O desenvolvimento de metodologias analíticas aplicando cromatografia gasosa costumam fornecer excelentes resultados na área dos feromônios, principalmente pelo fato de serem compostos voláteis. No caso da molécula deste estudo foram realizadas tentativas aplicando GC quiral de separar o racemato do éster 4,8,12-trimetilpentadecanoato de metila, o racemato do álcool correspondente, assim como o álcool derivatizado com agentes derivatizantes, como ácido trifluoacético e isocianato de (S)-(+)-1-(1-naftil)etila (Figura 46). Porém nenhuma das análises forneceu bons resultados de resolução dos picos.

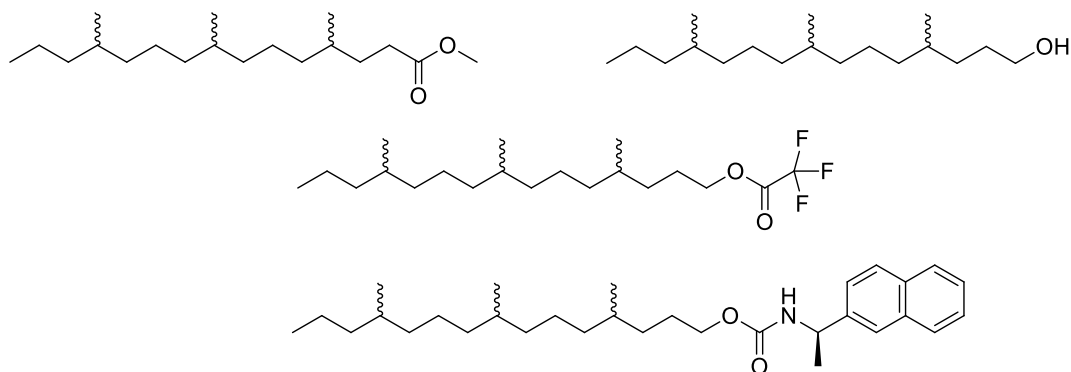
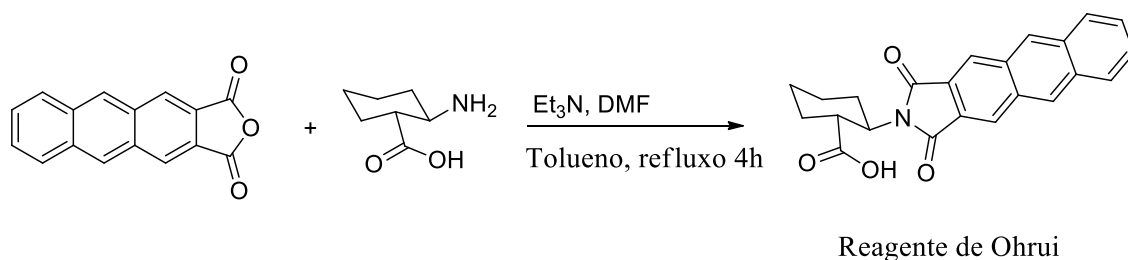


Figura 46: Compostos utilizados na tentativa de resolução do racemato por CG para determinação da estereoquímica absoluta

Devido aos resultados negativos na tentativa do uso de CG, buscou-se na literatura metodologias utilizadas para separar compostos similares, com cadeias longas e ramificações metílicas e os dados reportados mostram que bons resultados foram alcançados em análises do respectivo álcool ou ácido derivatizado com agentes derivatizantes mais complexos em análises por CLAE. O estudo da estereoquímica do composto produzido pelos machos de *E. mediatubunda* está sendo realizado através da separação da mistura de todos isômeros do álcool 4,8,12-trimetilpentadecan-1-ol (**15**). Este composto foi obtido no estudo anterior realizado no Laboratório de Semioquímicos durante a identificação deste feromônio. É um intermediário para obtenção do éster majoritário 4,8,12-trimetilpentadecanoato de metila, que foi sintetizado na forma racêmica no estudo desenvolvido em 2012.

Para determinar a estereoquímica absoluta seria realizada a resolução da mistura racêmica do álcool Rac-**15** e seriam comparados os tempos de retenção dos quatro isômeros obtidos neste trabalho e o tempo de retenção do isômero natural contido nos extratos de machos. A metodologia que está sendo seguida utiliza o reagente de Ohri para derivatizar o álcool, que tem sido o único método reportado na literatura que se mostrou eficiente quando se deseja a separação de ácidos graxos com ramificações metílicas ou seus álcoois correspondentes.^[91-93] Para tal foi sintetizado o reagente através da reação entre o anidrido antracênico e o ácido (1*R*,2*R*)-2-amino-ciclohexanóico (Esquema 17).



Esquema 17: Síntese do reagente de Ohrui, utilizado na separação de álcoois de cadeia longa com ramificações metílicas

Nas metodologias descritas utiliza-se cromatografia líquida de alta eficiência para separação com coluna de fase reversa aquiral (C18 ou C30) e as análises são realizadas com a coluna à baixa temperatura (-50°C a -60°C).^[94] O reagente derivatizante possui elevada fluorescência apresentando alta sensibilidade para detecção no UV, trazendo uma grande vantagem pela possibilidade de analisar amostras em baixa concentração. Nestas condições de análise a baixa temperatura a cadeia longa do álcool interage com o anel antracênico do reagente de Ohrui, formando uma estrutura helicoidal rígida, que leva a um processo que foi estudado e chamado de indução de campo quiral (Figura 47).^[95] A interação entre os grupos metilênicos da cadeia quiral longa formada pelo composto e o reagente de Ohrui e os grupos metilênicos da cadeia da fase reversa da coluna induz a quiralidade através da torção das cadeias da fase reversa, criando um novo campo quiral que leva à separação dos isômeros.

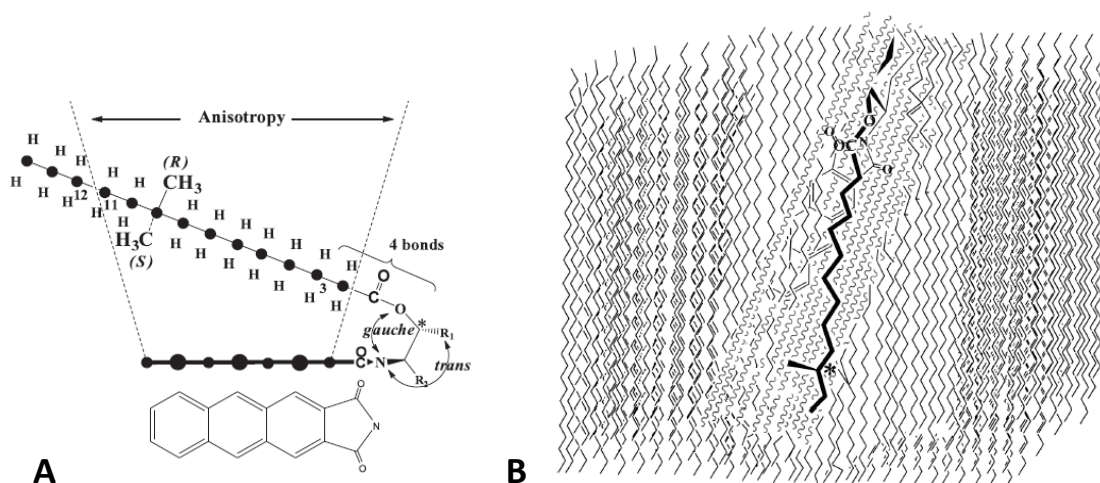


Figura 47: A estrutura helicoidal formada entre o reagente de Ohrui e um ácido graxo B indução de campo quiral

Um exemplo da aplicação do reagente de Ohruí é mostrado na Figura 48. Neste estudo realizado por Mori e colaboradores foi possível realizar a resolução de racemato do 5,8-dimetil-8-pentacosanol, através da derivatização com o reagente antracênico e utilizando coluna de fase reversa aquiral C30 com temperatura de análise em -55°C.^[94]

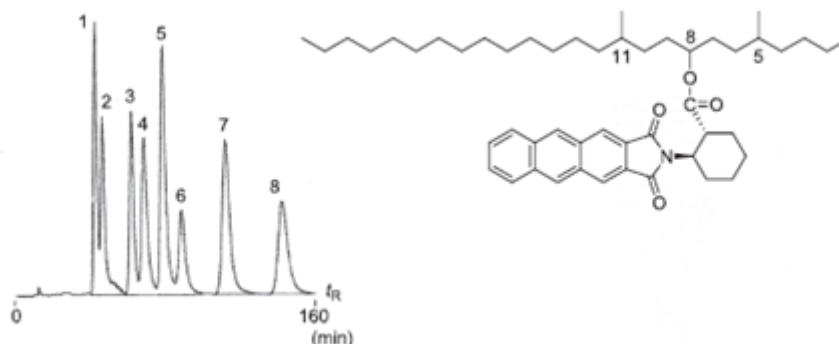
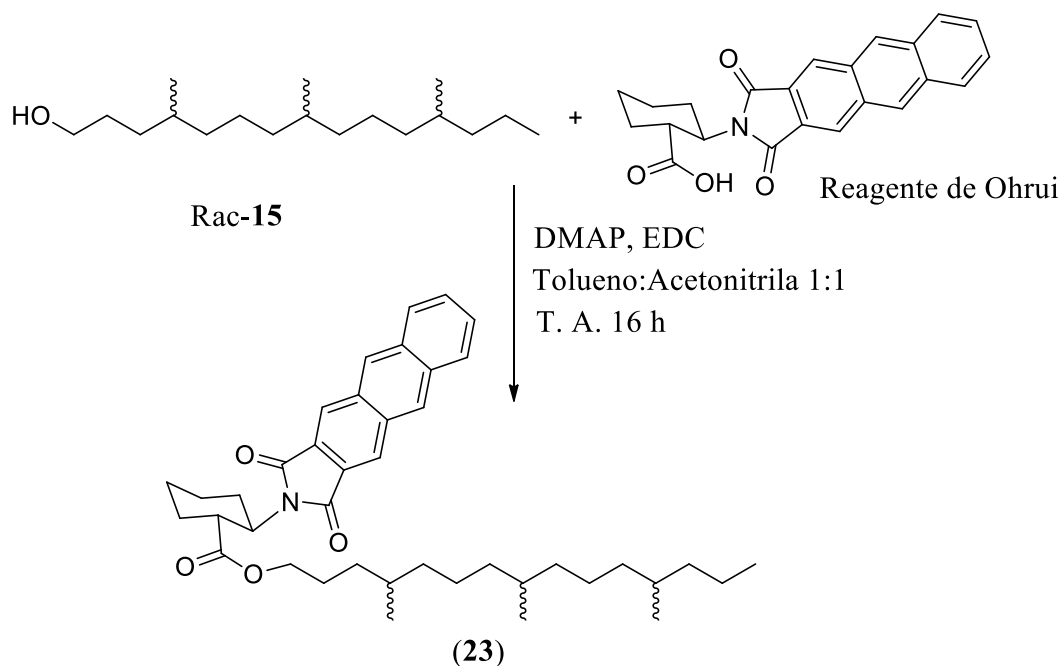


Figura 48: Resolução dos oito isômeros possíveis do 5,8-dimetil-8-pentacosanol derivatizado com o reagente de Ohruí

O racemato do 4,8,12-trimetilpentadecan-1-ol (Rac-**15**) foi derivatizado com o reagente de Ohruí, utilizando DMAP e EDC, composto utilizado nas metodologias para ativar a carboxila do ácido (Esquema 18). Para purificação do composto **23** foi aplicado uma alíquota do meio reacional em uma placa de cromatografia em camada delgada e a porção contendo a mancha de interesse foi empacotada em uma pipeta de Pasteur e eluída com acetato de etila e etanol na proporção de 1:1.



Esquema 18: Derivatização do álcool racêmico **15** com o reagente de Ohrui

Análises cromatográficas em CLAE foram feitas variando-se a coluna utilizada e a proporção de solvente entre THF e acetonitrila. As condições que forneceram os melhores resultados até o momento são utilizando-se duas colunas (150 mm) com fase reversa octadecilsilil em série, a temperatura da coluna em -55°C, fluxo de 0,1 mL/min e a fase móvel THF e acetonitrila em uma proporção de 120:100. Uma análise realizada nas condições citadas está mostrada na Figura 49, demonstrando que até o momento não foi alcançada a resolução satisfatória dos picos.

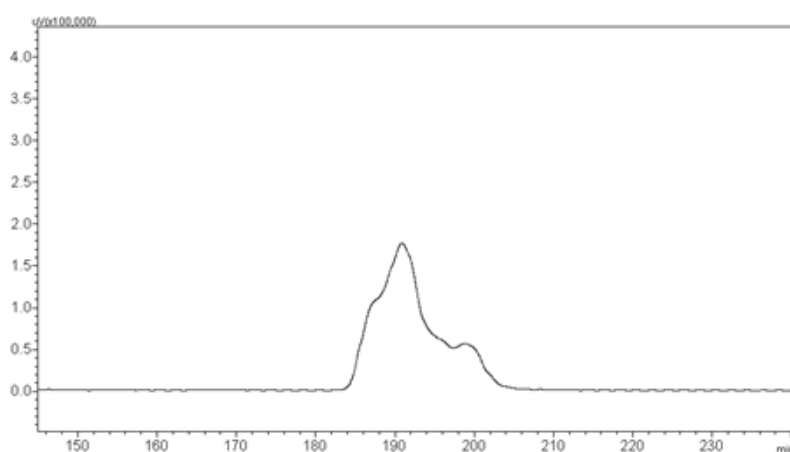


Figura 49: Análise em cromatografia líquida do racemato do álcool derivatizado com o reagente de Ohrui

Outros reagentes derivatizantes semelhantes foram reportados pelo grupo de pesquisa do Professor Ohrui juntamente com o grupo do Professor Akazaka. Eles desenvolveram reagentes quirais contendo o grupo 2,3-antracenodicarboxiimido no anel de D-glucosaminas, sendo possível introduzir o álcool na posição anomérica do anel glicosídico.^[96] A grande diferença na resolução entre os reagentes está na diferença de polaridade. No caso do reagente de Ohrui, o anel do ciclohexano do derivatizante interage tanto com a fase móvel quanto com a fase estacionária (C18 ou C30) devido à sua polaridade mais baixa. Por outro lado, compostos derivatizados com o reagente derivado do açúcar apresentam polaridade mais elevada, sendo assim o anel do açúcar irá interagir quase exclusivamente com a fase móvel que é mais polar do que a fase estacionária (C18 ou C30). Esta interação mais ordenada dos diastereoisômeros polares resulta na melhor separação dos isômeros.^[91]

Na Figura 50 estão apresentados resultados reportados em um artigo do grupo. Neste trabalho foram utilizados diferentes agentes quirais para derivatizar o álcool. Estas análises foram realizadas com a derivatização do 4,8,12,16-tetrametilheptadecanol, composto muito semelhante com a estrutura da molécula alvo deste estudo.

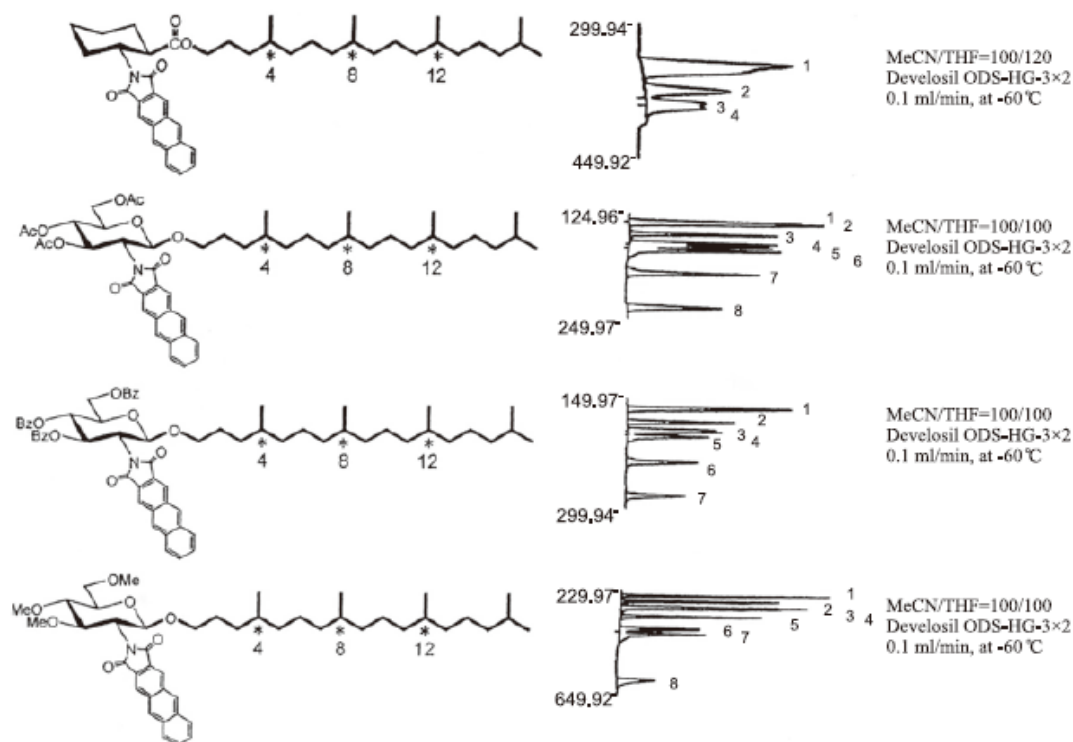


Figura 50: Análises realizadas com a derivatização do 4,8,12,16-tetrametilheptadecanol com diferentes agentes quirais (modificado de Ohrui 2008)^[91]

É possível observar que foi obtida uma excelente resolução dos oito isômeros possíveis quando se utiliza o reagente derivado de açúcar com as metilas protegidas com grupamentos acetila ou metoxila. Durante o desenvolvimento deste estudo gostaríamos de ter utilizado estes agentes derivatizantes, mas infelizmente estes reagentes não são comerciais e a síntese dos compostos não é trivial. No intuito de tentar finalizar os estudos da estereoquímica deste feromônio estamos em contato com os Professores Ohruí e Akazaka para avaliar a possibilidade de terminar este trabalho em parceria com seus grupos de pesquisa, ou a possibilidade de fornecerem o reagente para que seja possível realizar as análises no Laboratório de Semioquímicos.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Visando o estudo da estereoquímica do 4,8,12-trimetilpentadecanoato de metila, componente majoritário do feromônio sexual de *Edessa meditabunda*, foram desenvolvidas metodologias sintéticas eficientes para obtenção de três blocos de construção quiral (**4**, **6** e **10**) a partir de reagentes comercialmente disponíveis com a estereoquímica definida, (*R*)- ou (*S*)-citronelol e (*S*)-(-)-3-hidróxi-2- metilpropionato de metila, de acordo com a necessidade da rota sintética; inicialmente estes foram obtidos na sua forma racêmica a fim de testar as reações para sua obtenção.

As reações de acoplamento entre os blocos sintetizados foram realizadas através de reações de Grignard utilizando Li_2CuCl_4 como catalisador, sendo alcançados rendimentos satisfatórios (63-71%), quando comparados com os reportados na literatura.

A variação nas sequências com que os blocos eram acoplados possibilitou a obtenção de diferentes isômeros a partir de quatro isômeros dos blocos (*S*)-**4**, (*R*)-**4**, (*S*)-**6** e (*S*)-**10**. O centro estereogênico da ramificação metílica do carbono 8 era definido através destas variações.

Foram obtidos quatro isômeros do composto produzido naturalmente: (*4R,8S,12S*), (*4R,8R,12S*), (*4R,8R,12R*) e (*4S,8S,12S*)-4,8,12-trimetilpentadecanoato de metila, obtidos com rendimento global de 9,1%, 10,2%, 10,9% e 9,9% respectivamente.

Dentre os isômeros obtidos está o par de enantiômeros que apresentam todas as ramificações metílicas com a mesma configuração. Acredita-se que um destes deve ser o isômero produzido naturalmente pelo inseto, uma vez que através da análise da possível rota biossintética do composto a mesma enzima deve estar envolvida no processo de inserção das ramificações, conferindo à estas a sua especificidade com relação à quiralidade.

Análises visando à resolução do racemato do 4,8,12-trimetilpentadecan-1-ol foram realizadas, através da derivatização deste composto com o reagente de Ohri, porém uma separação satisfatória ainda não foi alcançada. Como alternativa estuda-se a possibilidade do uso do reagente de Ohri derivado de açúcares, que tem fornecido bons resultados com moléculas semelhantes com o álcool de interesse.

Capítulo II – Síntese de alcaloides piperidínicos encontrados na pele de rãs da espécie *Eleutherodactylus iberia* (Anura: Eleutherodactylidae).

5. INTRODUÇÃO

5.1 Semioquímicos em anfíbios anuros

Os anfíbios anuros constituem uma ordem de animais pertencentes à classe *Amphibia*, incluindo sapos, rãs e pererecas. Estes indivíduos se comunicam basicamente através de sinais acústicos, visuais e táteis. Além destes sistemas, os anuros e outros anfíbios também utilizam semioquímicos para sua comunicação e defesa.^[97] A liberação de venenos da pele tem sido demonstrada como a principal estratégia antipredatória dos anfíbios.^[98] A pele dos anfíbios contém um arsenal químico poderoso que forma uma parte integral de seu sistema de defesa e também auxilia na regulação da ação fisiológica das vias cutâneas.^[99] Em resposta à uma grande variedade de estímulos, estes compostos de defesa são secretados de glândulas dérmicas especializadas sobre a superfície dorsal e no intestino dos anfíbios. Muitos destes compostos são peptídeos que exibem atividade vasodilatadora potente, ação antimicrobiana e antiviral, fungicida, entre outras funções e estas substâncias são secretados das glândulas da pele de animais adultos e metamorfos, e na espécie *Litoria splendida* foi observado que os girinos também possuem os mesmos compostos de defesa dos adultos.^[100]

Os perfis dos peptídeos da pele de anfíbios não são apenas característica de uma espécie individual, mas também pode distinguir subespécies ou populações específicas dentro de uma espécie, além das variações sazonais dos peptídeos de alguns anfíbios.^[101]

Em pesquisas iniciais feitas com anuros, centenas de peles secas da espécie de interesse eram extraídas para obter os peptídeos ativos, um método que nos dias de hoje é ambientalmente inaceitável.^[102] Além disso, esse método também é quimicamente desfavorável uma vez que os peptídeos são armazenados nas glândulas na forma de propeptídeo que é inativa. Metodologias modernas utilizam técnicas que não envolvem o sacrifício do animal; por exemplo, o uso da injeção de noradrenalina,^[103] ou o método não invasivo de estimulação elétrica, ilustrado na Figura 51, sendo utilizado um sapo da espécie *Litoria caerulea*. Neste caso, as secreções das glândulas dorsais da pele do animal são obtidas através de estímulo elétrico, sendo que esse processo deve ser repetido com intervalos de um mês e não machuca os anfíbios.^[104] Utilizando estes métodos, os peptídeos ativos podem ser isolados e identificados utilizando a secreção da pele de apenas um animal e muito comumente é possível realizar a identificação com apenas uma extração.

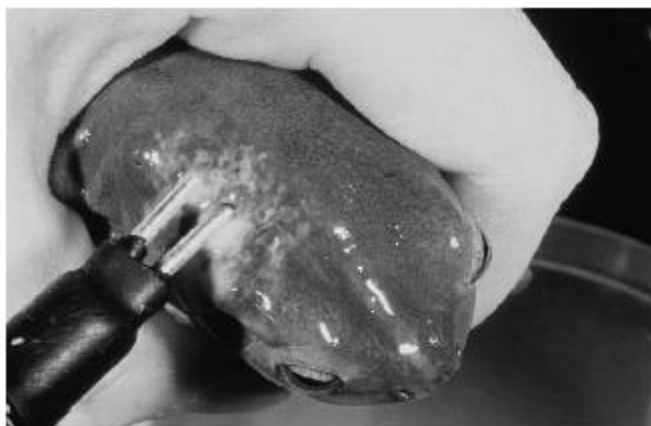


Figura 51: método de extração das secreções das glândulas dorsais de *Litoria caerulea* utilizando estímulo elétrico

Os peptídeos ativos podem ser purificados utilizando coluna cromatográfica, eletroforese ou, mais usualmente, por cromatografia líquida de alta eficiência.^[105] A determinação da sequência dos peptídeos é feita através de espectrometria de massas e/ou métodos de degradação de Edman, com a estrutura secundária obtida por ressonância magnética nuclear 2D ou, menos usual para estas moléculas, métodos de difração de raios X. Um dos aspectos mais impressionantes concluídos com os estudos dos peptídeos ativos de anfíbios é o fato da maioria dos peptídeos secretados muitas vezes apresentarem atividades multi facetadas no organismo.^[101]

Muitas espécies de sapos e rãs possuem secreções glandulares que contém um vasto espectro de antibióticos e muitas vezes um grande número de peptídeos com especificidades diversas que levam ao aumento da proteção contra uma ou diversas bactérias. Testes biológicos mostraram propriedades adicionais anticâncer para um grande número destes compostos, sendo que tal coincidência de bioatividade presume uma similaridade no mecanismo de ação de células de câncer e de bactérias. De fato, a atividade é racionalizada por ser mediada pela ruptura da integridade da membrana celular da bactéria ou câncer.

Outra classe de peptídeos com ação conhecida muito estudada são os antifúngicos. Os anfíbios são muito propensos à infecção por fungos, sendo o pior deles o fungo chytrid (*Batrachochytrium dendrobatidis*) que infecta populações de anuros ao redor de todo mundo. Já foi demonstrado que peptídeos antibióticos de espécies de rãs do hemisfério

norte são ativos contra este fungo, e parece, assim, provável que os peptídeos antimicrobianos à membrana ativa de anuros Australianos devem destruir de modo semelhante o fungo chytrid. Algumas evidências deste fato são que sapos sem proteção da pele por peptídeos antimicrobianos morrem mais rapidamente com infecções do fungo chytrid quando comparado com espécies que possuem a defesa. Entretanto a compreensão desta situação é complexa uma vez que espécies que aparentemente possuem esta proteção antifúngica também não resistem ao fungo chytrid. A pergunta é porque anuros que em princípio aparentemente possuem proteção adequada contra este fungo ainda sucumbem a ele? Uma alternativa seria que o fungo atinge a região abaixo do animal e nesse caso as secreções do dorso não seriam efetivas. Outra possibilidade seria a de que o fungo possui uma defesa efetiva contra os peptídeos ativos ou, ainda, que o animal não percebe que o fungo seja letal e por isso não ativa seu arsenal químico. A explicação para esse fenômeno ainda não é conhecida e estudos adicionais se fazem necessários para a compreensão, uma vez que este fungo tem causado um declínio considerável na população dos anuros ao redor do mundo.^[106]

Apesar de diversos estudos que comprovam a ação de inúmeros peptídeos, é surpreendente que muitos destes compostos, várias vezes produzidos em quantidade significativa nas secreções glandulares, são inativos no regime de testes utilizados para detectar a bioatividade. Parece improvável que um indivíduo deposite energia para produzir um peptídeo majoritário que não possua um propósito específico na espécie, mostrando que ainda há um vasto campo de estudos com o intuito de descobrir a bioatividade de tais compostos.^[107]

5.2 Feromônios em anfíbios

O comportamento social pode ser um ponto onipresente na evolução, e ele interage com fatores ecológicos que são parte integrante da estrutura e dinâmica da população, tais como a defesa, concorrência e reprodução. Os canais e as estratégias usados na comunicação variam muito entre taxa, principalmente em relação à sua história evolutiva, condições ambientais e as características do indivíduo comunicador e receptor.^[108] Por exemplo, em ambientes aquáticos, a turbidez da água ou condições de baixa luminosidade interferem em sinais visuais, enquanto os sinais químicos podem ser mais eficientes. Entretanto, uma corrente rápida pode causar a perda do estímulo químico impedindo a habilidade do receptor em localizar o alvo. Como resultado, dois ou mais canais sensoriais devem ser utilizados quando os sinais são degradados ou mascarados por distúrbios do

ambiente, como ocorre normalmente em sistemas aquáticos.^[109] Sendo assim, devido ao seu habitat, sinais químicos, visuais e auditivos são comumente utilizados, singularmente ou em conjunto, para comunicação inter e intraespecífica pela maioria dos anfíbios.

Feromônios são substâncias que são liberadas para causar uma reposta comportamental em uma determinada espécie e estão comumente envolvidos no acasalamento e corte. Os anfíbios evoluíram dos peixes de água doce, no período Devoniano, então era esperado que apresentassem tanto feromônios aquáticos quanto terrestres.^[110] Sabe-se que os peixes possuem dois tipos de feromônio sexual, o primeiro sendo feromônios solúvel na água o qual pode atrair a fêmea e/ou macho de uma certa distância, entretanto, pouco é conhecido da química destes compostos;^[111] o outro tipo são os feromônios que são transferidos diretamente para a fêmea pelo macho quando eles estão perto o suficiente para se tocar, algumas destas moléculas foram identificadas como sendo do tipo esteroideal.^[112]

A evidência de que existem feromônios sexuais aquáticos em peixes sugeriu que os anfíbios também deviam utilizar (ou modificar) estes feromônios. Uma vez que os anuros produzem diversos peptídeos nas suas secreções glandulares, seria um indício de que os feromônios solúveis na água poderiam ser peptídeos também. O suporte inicial para essa proposta veio com a descoberta de um peptídeo que é o feromônio do caranguejo da lama, *Rhithropanopeus harrisii*, e o isolamento da atractina, um peptídeo que age como feromônio de um molusco. Respostas de alarme foram detectados em girinos de *Bufo* em 1949,^[113] porém, o primeiro relato de um feromônio sexual aquático em anfíbios foi apenas em 1995.^[114] Tratava-se de um composto macho específico, um peptídeo pequeno, chamado de sodefrina (SIPSKDALLK-OH), isolado do tritão aquático japonês *Cynopsis pyrrhogaster*. Outro peptídeo semelhante, silefrina (SILSKFAQLK-OH), é o feromônio sexual de machos do tritão aquático *Cynops ensicauda*. Ambos compostos, sodefrina e silefrina, estão contidos na glândula cloacal do tritão. O macho libera o feromônio na água, e movimenta sua cauda vigorosamente para distribuir o composto e atrair a fêmea.

Em 1999, o primeiro feromônio sexual em anuros foi reportado, sendo isolado da rã *Litoria splendida*.^[7] Secreções mensais foram coletadas das fêmeas e machos em um período de 3 anos utilizando o método de estimulação elétrica. Separação destas secreções através de cromatografia líquida de alta eficiência indicou um componente minoritário presente apenas nos machos (Figura 52), que se apresentava de forma sazonal,

ocorrendo apenas no período reprodutivo. O feromônio sexual dos machos foi chamado de *splendipherin*, e foi identificado como um peptídeo com 25 resíduos (GLVSSIGKALGGLLADVVKSKGQPA-OH).

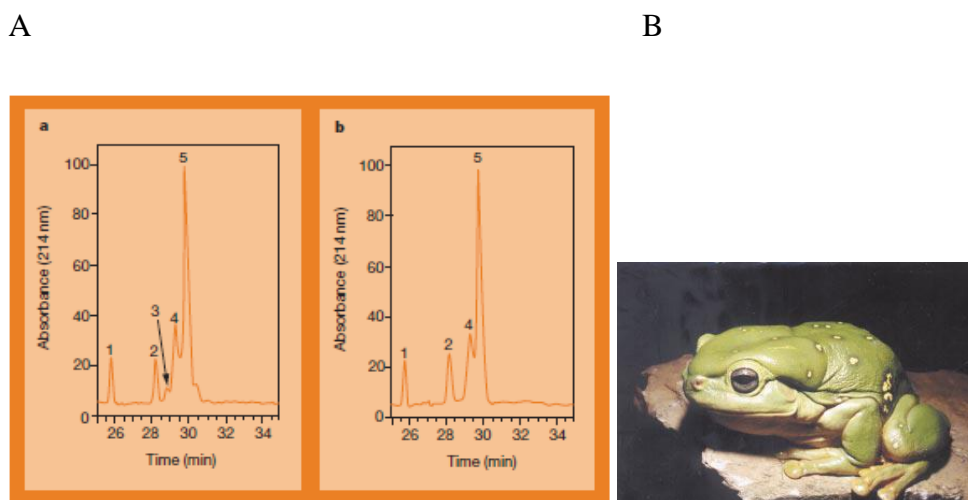


Figura 52: (A) separação das secreções de machos (a) e fêmeas (b) por cromatografia líquida de alta eficiência de *Litoria splendida* (B). (Adaptado de Wabnitz 1999) ^[7]

Em 2000, Wabnitz e colaboradores, realizaram testes de comportamento para compreender como o composto atingia as fêmeas no ambiente aquático. Os experimentos foram realizados em tanques de vidro nas dimensões de 2x0,65x0,75 m contendo 2 cm de profundidade de água estática, mostrando que as fêmeas eram atraídas à fonte de feromônio com uma concentração total no tanque tão baixo quanto 10 pmol.L⁻¹. As fêmeas notaram a presença da *splendipherin* depois de 20 segundos que esta havia sido colocada em um pedaço de algodão no lado oposto do tanque. Uma vez que a água estava estática, comprovou-se que o peptídeo não se move até a fêmea por agitação da água como é o caso do feromônio dos tritões. Devido ao fato de a fêmea reconhecer o feromônio após 20 segundos que este foi aplicado ao algodão, um processo de difusão através da água estática foi eliminado como mecanismo de transferência devido à escala de tempo para o processo de difusão ocorrer. O grupo então propôs que esse processo ocorre através da movimentação das moléculas através da superfície da água como um surfactante.^[105] Este fato foi comprovado mais tarde, em 2008, por Perriman e colaboradores.^[110] Medidas de pressão da superfície indicaram que a *splendipherin* é um peptídeo ativo na superfície e se move através dela. Estudos de ressonância magnética nuclear 2D sugerem que o composto tem a estrutura tridimensional mostrada na Figura 53, com os resíduos hidrofílicos ligados à superfície da água e os grupos hidrofóbicos

situados na fase do ar. Tal sistema é chamado de monocamada gasosa. Esse é o primeiro exemplo de um feromônio aquático peptídico que se move rapidamente na superfície da água por um gradiente de pressão superficial.^[115]

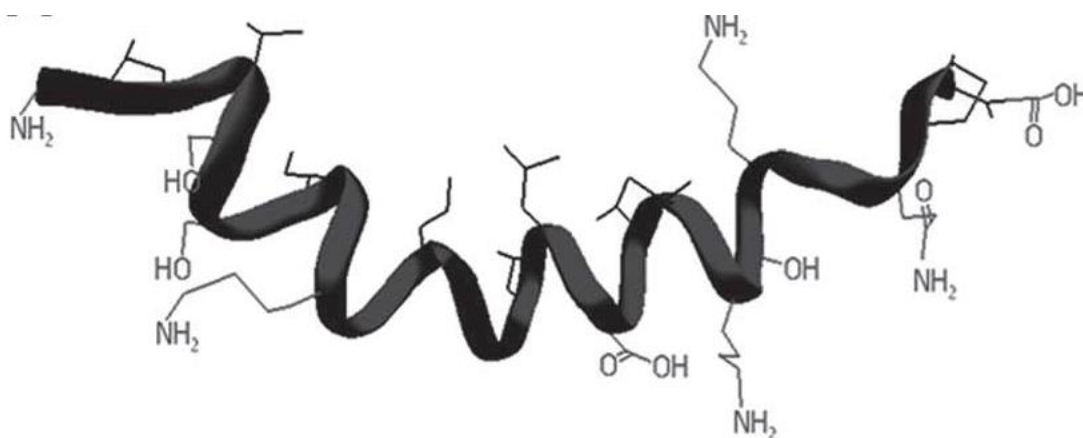


Figura 53: Estrutura tridimensional da splendipherin.(Adaptado de Cummins 2012)^[115]

A espécie de rã relacionada *Litoria caerulea*, encontrada na Austrália, contém quantidades significativas de *splendipherin* em suas secreções glandulares, entretanto não foi encontrada atividade de feromônio sexual para as fêmeas. A *splendipherin* possui atividades diversas no organismo, e mostra ação inibidora da formação do mensageiro químico óxido nítrico através da enzima óxido nítrico sintase em concentrações no nível micromolar. Portanto em *L. splendida*, este peptídeo age como feromônio sexual, enquanto a espécie *L. caerulea* utiliza o mesmo composto como inibidor da óxido nítrico sintase, essa é uma adaptação evolutiva muito interessante.^[106] Diversos artigos de revisão abordam a química dos compostos aquáticos dos anfíbios e levantam as questões evolutivas que a identificação destes compostos implicam.^[107, 115, 116]

Apesar dos diversos estudos já realizados para identificar compostos utilizados pelos anfíbios, estes ainda são uma classe de animais em que o conhecimento sobre a comunicação química é relativamente escassa. Como já foi citado, nos sapos e rãs, o principal método de comunicação se trata da acústica e variações nos cantos utilizados pelas espécies estão tipicamente restritos à efeitos de temperatura, tamanho do corpo ou hormônios relacionados com a motivação sexual.^[117] O fato de os anfíbios utilizarem peptídeos e prostaglandinas para sua comunicação na água já é conhecido há mais de duas décadas. Alguns trabalhos sugeriram que os anfíbios terrestres utilizam compostos voláteis como feromônio,^[118] porém, apenas em 2012 Poth e colaboradores forneceram a primeira evidência direta para a ocorrência de feromônios voláteis em anuros.

Poth e colaboradores realizaram um estudo com uma família de rãs de Madagascar chamada Mantellidae.^[97] Uma subfamília, a Mantellinae, é caracterizada por uma estrutura glandular específica, localizada no lado ventral das patas do machos, como pode ser observado na Figura 54.^[119] A função destas glândulas femorais não é conhecida, mas sua ocorrência sexo específica e sua localização podem ser um indício do uso de comunicação feromonal. Neste estudo, foram encontrados nessas glândulas compostos voláteis não peptídicos, sendo estruturalmente relacionados com secreções de insetos e agindo como feromônios.

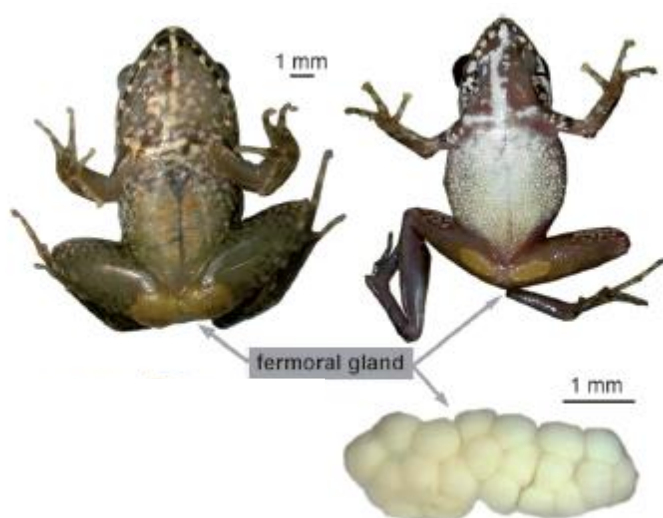


Figura 54: Imagem ventral e dorsolateral de macho de *Mantidactylus multiplicatus* (esquerda) e macho de *Gephyromantis decaryi* (direita). Abaixo, uma visão interna da glândula de *G. decaryi*. (Adaptado de Poth 2012)^[97]

No intuito de estudar os compostos contidos nestas estruturas, cinco machos de rã da espécie *Mantidactylus multiplicatus* tiveram as glândulas femorais excitadas e extraídas com diclorometano. Estes extratos foram analisados utilizando cromatografia em fase gasosa acoplada à espectrometria de massas e dois compostos voláteis majoritários foram apresentados. Para comprovar a estrutura destas substâncias e, além disso, conhecer a estereoquímica absoluta destes compostos na mistura do feromônio natural, foi feita a síntese das moléculas de forma enantiomericamente pura e suas estruturas foram determinadas, mostradas na Figura 55 (A e B). Além destes compostos

a mistura apresentou ainda dois glicerídeos menos voláteis C e D (Figura 55) de estrutura já conhecida.

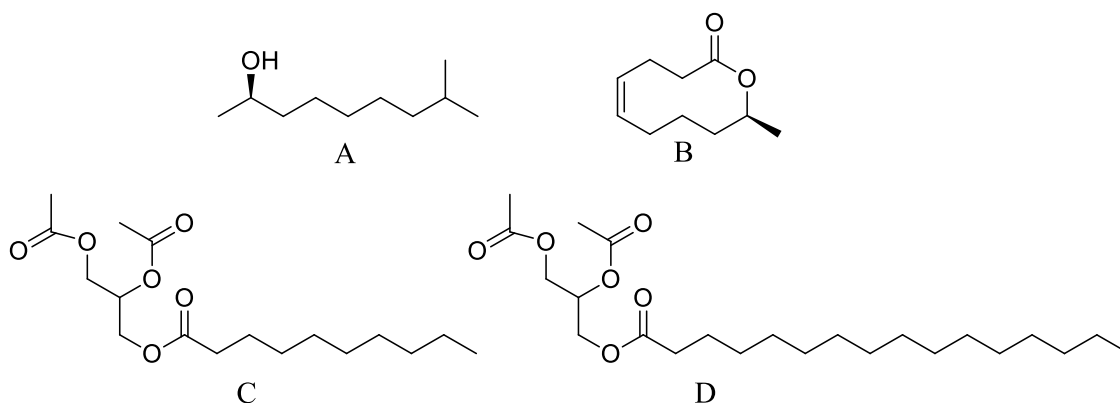
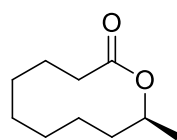


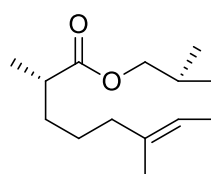
Figura 55: Estrutura dos componentes do feromônio de *Mantidactylus multiplicatus*

Bioensaios foram realizados no intuito de comprovar a biotividade destes compostos em *M. multiplicatus*. Foi observado que o hexano causou repelência nos indivíduos, já os compostos A e B mostraram atratividade dos machos da espécie, tendo uma preferência maior para o composto A. Apesar do efeito de confusão aparente causado pelo solvente (hexano), estes resultados preliminares suportaram a hipótese sugerida de que os compostos A e B são capazes de causar mudanças no comportamento de indivíduos conespecíficos. Portanto, eles estão em conformidade com a definição geral de feromônio e devem desempenhar um papel na comunicação intra-específica, embora a função exata destes compostos ainda seja desconhecida. Estas descobertas sugeriram fortemente que anfíbios utilizam feromônios voláteis em sua comunicação, um fato que ainda não havia sido reportado.

Este estudo ainda concluiu que em diversas outras espécies de *Mantidactylus* e outros gêneros de Mantellid como *Gephyromantis*, os compostos voláteis ocorreram em uma mistura espécie específica, em concordância com a função esperada para estes compostos em comunicação e reconhecimento intraespecífico. Muitas vezes estes compostos têm estrutura macrolídica. Nas glândulas de *M. femoralis* foi encontrado um componente adicional E (Figura 56) com estrutura semelhante a encontrada em *M. mutiplicatus*. Já as secreções da espécie *Gephyromantis boulengeri* continha essencialmente um composto majoritário cuja estrutura e estereoquímica absoluta foram comprovadas após sua síntese. Este composto é um produto natural inédito e foi chamado de *gephyromantolide A*,^[120] apresentado na Figura 56.



E



Gephyromantolide A

Figura 56: Estrutura do componente presente em *M. femoralis* (E) e *gephyromantolide A* composto majoritário de *Gephyromantis boulengeri*

Em outro estudo de Poth e colaboradores, indivíduos de *Mantidactylus femoralis* foram coletados em diferentes regiões de Madagascar e os compostos contidos em suas glândulas femorais foram identificados. *M. femoralis* é encontrado ao longo da porção leste da ilha.^[117] Apesar de algumas variações geográficas serem esperadas entre as populações de uma espécie tão difundida, a diversidade dos compostos encontrados nas glândulas femorais extraídas foi surpreendente.

		1	2	2	2	3	3	4	5
	F	x	xx	xxx	xx	xx	xx		
	G		x	o					
	A	xx	xxx	xx	x	xx	xxx		
	H	xx	x	x	o	o	x		
	E							xxx	xxx
	I	xxx	x	xxx	xxx	xxx	xxx	o	o
	J							x	xxx



Figura 57: Localização geográfica onde os indivíduos foram coletados. As diferentes marcas na tabela indicam a quantidade encontrada de cada composto em relação ao maior pico: XXX - 30-100%, XX - 10-30%, X – 1-10% e 0 – abaixo de 1%. (Adaptado de Poth 2012)^[117]

Apenas 8 dos 12 indivíduos analisados apresentaram compostos voláteis (os números iguais na tabela indicam indivíduos diferentes coletados na mesma região) e as concentrações e presença dos diferentes compostos variou também, como pode ser observado na Figura 57.

Neste estudo, as estruturas de todos os compostos voláteis identificados nos extratos da glândula femoral de *M. femoralis* coletados foram confirmadas através da síntese das moléculas. Os compostos E e J foram descritos como novos produtos naturais (Figura 57). Os dados coletados demonstraram que a espécie *M. femoralis* apresenta uma variação marcante dos compostos através da sua distribuição mesmo em populações vizinhas e a possibilidade de processos de especiação incipientes envolvendo a comunicação química como um mecanismo de isolamento pré-acasalamento precisam de maiores investigações.

Na maioria dos anfíbios anuros os cantos de anúncio são a sinalização predominante na comunicação inter e intrassexual. O canto do macho tem a função de atrair fêmeas conespecíficas e ao mesmo tempo sinalizar a defesa do território contra machos conespecíficos. Portanto, o comportamento de chamamento tem um papel vital no sucesso reprodutivo e é essencial para seleção sexual. Esse comportamento de sapos e rãs tem sido objeto de estudo de um grande número de pesquisas, enquanto outros canais de comunicação possivelmente utilizados em um contexto reprodutivo nesses organismos têm sido praticamente negligenciados. Nos machos da maioria das espécies de anuros o saco vocal é associado com a produção do seu canto de anúncio. A principal função do saco vocal é reciclar o ar vindo do pulmão, e uma vez que é liberado durante o chamamento, presume-se que deve conter compostos voláteis que auxiliam na atração da fêmea.

Um trabalho de Starnberger e colaboradores utilizou rãs da família *Hyperoliidae* para pesquisar a existência de compostos voláteis no chamamento.^[118] Os estudos mostraram que apenas os machos apresentam a estrutura da glândula gular e que compostos voláteis foram identificados apenas nesta glândula, não estando presente em outras estruturas dos indivíduos, como a pele da barriga ou do saco vocal. Foi detectada a presença de dois compostos, presentes em extratos de *Hyperolius cinnamomeoventris* (K) e de *Hyperolius kivuensis* (L), que tiveram suas estruturas definidas através de dados de espectrometria de massas e índice de retenção que corresponderam com dados já

reportados na literatura (Figura 58). Sabe-se que outros compostos encontrados nos extratos são álcoois, sesquiterpenos e macrolídeos, mas suas estruturas ainda deverão ser buscadas em estudos futuros.

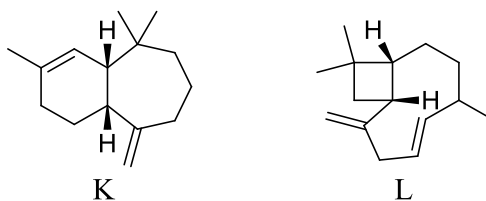


Figura 58: Estrutura dos dois compostos identificados em extratos de *Hyperolius cinnamomeoventris* (K) e de *Hyperolius kivuensis* (L)

Com este trabalho, os pesquisadores propõem que as rãs da família *Hyperoliidae* utilizam uma combinação de sinais acústicos e químicos para aumentar sua habilidade de detectar indivíduos da mesma espécie dentro da densa agregação de diversas espécies que são típicas da reprodução dos hyperoliid. Além disso, existem diversas espécies dentro dessa família onde os machos não possuem um saco vocal inflável, mas, mesmo assim, possuem glândula gular e outras espécies são aparentemente mudas e devem, portanto, depender plenamente da comunicação química. Os coquetéis químicos encontrados na glândula gular são espécie específicos e podem até mesmo auxiliar em questões taxonômicas desse complexo de espécies.

Uma série de descobertas importantes emergiram a partir do estudo da comunicação dos anfíbios através de feromônios. Como discutido, até pouco tempo, acreditava-se que os anfíbios utilizavam basicamente peptídeos e proteínas como feromônios, sendo que apenas recentemente, em 2012, compostos voláteis foram descobertos. A comunicação feromonal tem sido examinada em uma pequena porcentagem das mais de 6.500 espécies de anfíbios. Estes possuem uma história evolutiva muito longa e englobam uma gama de processos de desenvolvimento (metamorfose, neotenia, desenvolvimento direto) e vivem em nichos variando de totalmente aquático para totalmente terrestre. O estudo da comunicação química dos anfíbios se mostra como um campo a ser explorado muito amplo que tende a produzir descobertas fascinantes.

5.3 Rãs venenosas (*poison frogs*)

O termo rãs venenosas se refere à certos membros das quatro famílias dos anuros caracterizados pela habilidade de sequestrar da sua dieta de artrópodes seu arsenal químico de defesa baseado em alcaloides. Em 2011, a família Eleutherodactulidae foi descrita como a quinta família de anuro que também contém alcaloides que são sequestrados de sua dieta. Alguns destes alcaloides em rãs aparentam ter a função de defesa química contra potenciais predadores vertebrados e invertebrados, microorganismos e, possivelmente, ectoparasitas. Rãs venenosas que contem alcaloides são ativas no período diurno e brilhantemente coloridas, sendo que esta propriedade é considerada como uma função de sinal visual aposemático para seus predadores, ou seja, um sinal de aviso sobre os venenos contidos na sua pele. Apesar de haver um grande número de estudos descrevendo compostos biologicamente ativos em rãs, apenas uma fração da diversidade em anuros foi examinada.

Nos últimos 40 anos mais de 850 estruturas de alcaloides lipofílicos foram detectadas na pele de rãs venenosas, um número que aparentemente reflete a grande diversidade de alcaloides presentes em artrópodes utilizados na sua dieta, como formigas, ácaros, besouros e milípedes. Na Figura 59 estão apresentadas algumas estruturas de alcaloides que ocorrem em diferentes espécies de rãs venenosas ao redor do mundo.

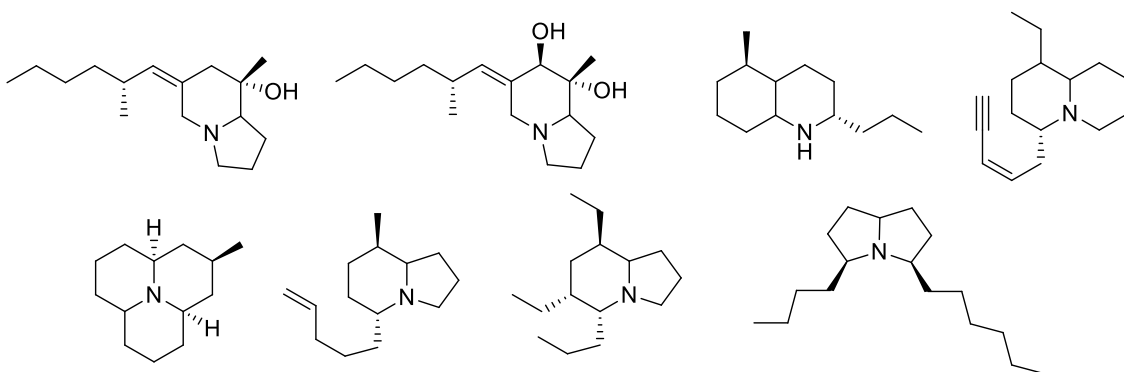


Figura 59: Estruturas comuns encontradas em diferentes espécies de rãs venenosas

Originalmente, acreditava-se que a presença destes alcaloides era resultado de biossíntese das próprias rãs, assim como ocorre com outras classes de compostos, como peptídeos, esteroides e proteínas, presentes em glândulas da pele de diversas espécies de rãs. Entretanto pesquisas resultaram na descoberta de que a maioria destes alcaloides são sequestrados inalterados da dieta de artrópodes; essa ideia ficou conhecida como “hipótese da dieta”. Alguns fatos levaram os pesquisadores a descartar a hipótese de que

os anuros realizavam a biossíntese dos alcaloides, como resultados negativos de incorporação de compostos marcados isotopicamente, o fato de animais mantidos em laboratório deixarem de apresentar os alcaloides e indivíduos conespecíficos de uma mesma população apresentarem um padrão diferente de alcaloides contidos na sua pele. Daly foi o pesquisador pioneiro nos estudos de alcaloides em rãs venenosas e fez os primeiros experimentos de alimentação para provar a hipótese da dieta.^[121] O primeiro estudo utilizou rãs da família Dendrobatidae criadas em laboratório e animais selvagens capturados, os dois grupos foram alimentados com moscas da fruta impregnadas com um ou mais alcaloides e experimentalmente demonstrou-se que certos alcaloides poderiam ser acumulados inalterados na pele destas rãs.^[122] Com a realização de outros experimentos utilizando espécies de diferentes famílias de anuros, foi possível observar que as rãs acumulavam as diversas classes estruturais de alcaloides em diferentes níveis de concentração.^[123-126]

5.4 Estudos com *Eleutherodactylus iberia* (Estrada & Hedges 1996)

Diversas novas espécies de anfíbios e répteis tem sido descobertas em Cuba nos últimos anos. Várias destas são endêmicas, ou seja, ocorrem restritamente neste local, como é o caso da espécie de rãs *Eleutherodactylus iberia*. Esta espécie foi descrita a primeira vez em 1996 em Cuba por Estrada & Hedges e possui cerca de 10 mm na fase adulta (Figura 60), caracterizando-a como uma das menores espécies de tetrápodes do mundo.^[127] Infelizmente Cuba possui uma das áreas de menor cobertura de floresta natural do mundo fazendo com que sua fauna e flora únicas sejam ameaçadas como resultado do desmatamento contínuo. Isso influencia a espécie *E. iberia* que atualmente se classifica no estado de conservação como ameaçada em perigo crítico.



Figura 60: Indivíduo da espécie *Eleutherodactylus iberia*

Os estudos das espécies pequenas de anuros auxilia na comparação para examinar os efeitos da miniaturização na morfologia e traços da história da vida das espécies. A

miniaturização em animais às vezes é acompanhada por novidades morfológicas ou maior variabilidade nas características básicas, mas normalmente é associado com a simplificação ou perda morfológica de estruturas. Observa-se que muitas espécies diminutas de anuros possuem canção de chamamento de alta frequência, como um resultado de sua estrutura da laringe muito pequena. Os traços históricos podem auxiliar na compreensão evolutiva, como por exemplo, a maioria dos anuros colocam seus ovos no ambiente aquático e passam por um estágio de desenvolvimento larval, o que é considerado como um modo primitivo de reprodução. Em contraste, todas espécies miniaturizadas colocam seus ovos diretamente na terra e a maioria passa por desenvolvimento direto dentro do ovo.

Estudos da morfologia da espécie *Eleutherodactylus iberia* já foram realizados quando a espécie foi descrita pela primeira vez. No âmbito de se conhecer os compostos químicos presentes na pele destes indivíduos, em 2010 foi realizado um estudo com a dissecação de um animal para obtenção de extrato metanólico da pele do mesmo e foi analisado o conteúdo do estômago de sete indivíduos a fim de se examinar a fonte de alcaloides. Foi possível detectar no estômago a presença de ácaros e oribatídeos, que pertencem à uma subordem de ácaros, que são conhecidos por fornecer um dos alcaloides que foi identificado na pele da espécie. Detectou-se também no conteúdo estomacal uma porcentagem menor (cerca de 15%) de formigas e Collembola (pequeno artrópode), sendo que um dos alcaloides identificados para espécie já foi identificado em formigas. Isso sugere que a miniaturização da espécie e especialização em presas pequenas favoreceu esta espécie na aquisição de seus alcaloides da pele através de sua dieta.

Análises de GC-MS do extrato da pele, indicaram a presença de alcaloides lipofílicos já descritos para outras espécies de anuros e de estrutura conhecida,^[128] bem como diversos alcaloides em quantidade insuficiente para identificação. Para confirmação das estruturas foram feitas comparações com padrões de cada composto (Figura 61). Rãs da família Eleutherodactylidae são parte de um grande clade de anuros de desenvolvimento direto, o Terrarana, ocorrendo na América Central e do Sul e no Caribe.

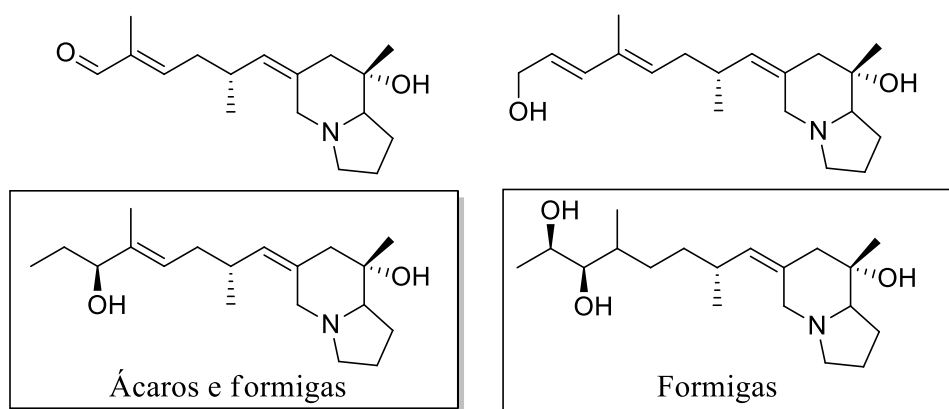


Figura 61: Alcaloides identificados em extratos de pele de macho da espécie *E. iberia* e as possíveis fontes para dois deles já descritos em ácaros e/ou formigas

Em 2012 novos extratos de pele de machos da espécie foram obtidos, sendo que os animais eram de uma região diferente de onde os indivíduos do primeiro estudo foram coletados em Cuba. Análises de GC-MS destes extratos indicaram a presença de dois novos alcaloides de estrutura inédita, picos indicados como A e B no cromatograma apresentado na Figura 62.

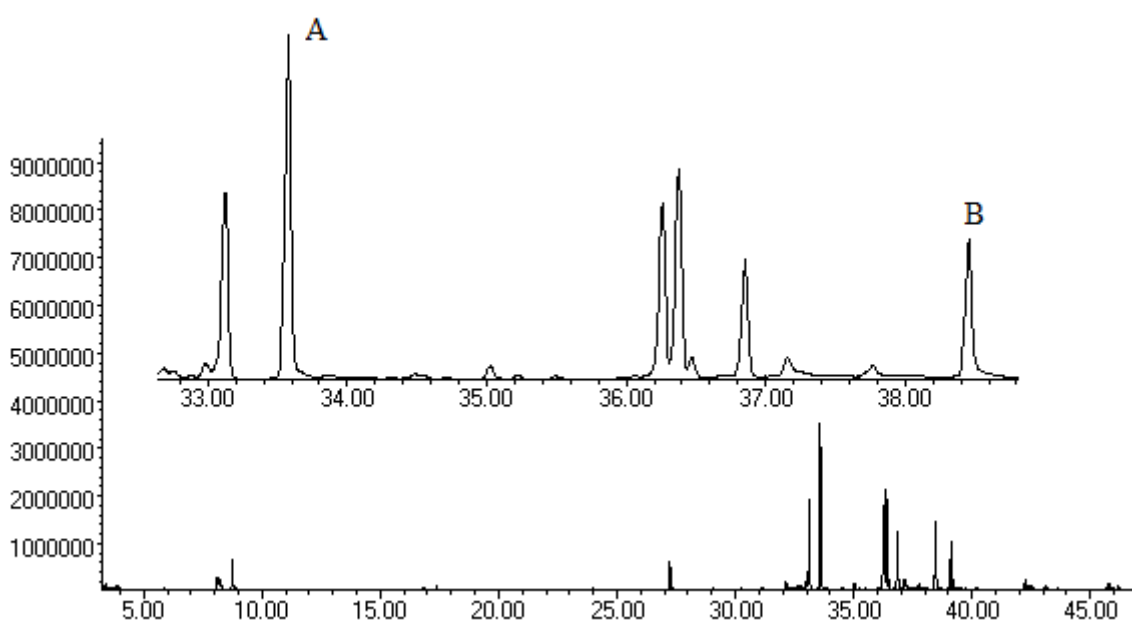


Figura 62: Cromatograma de análise de GC-MS de extrato da pele de um macho da espécie *E. iberia*

Analisando os espectros de massas foi possível notar uma semelhança muito grande entre os dois compostos. Com uma possível diferença de um átomo de oxigênio,

racionalizou-se que poderiam se tratar da mesma estrutura base, sendo uma delas um álcool terminal (Composto A) e o diol correspondente (Composto B) (Figura 63).

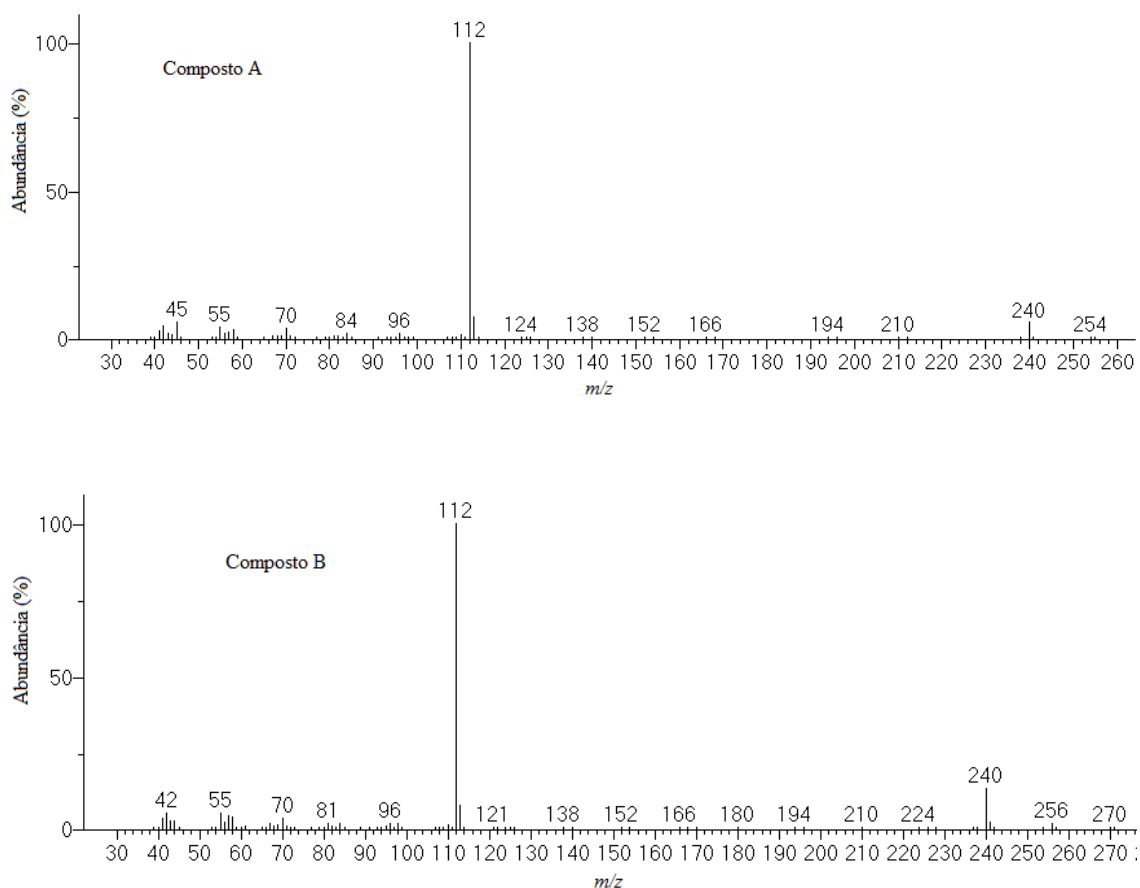
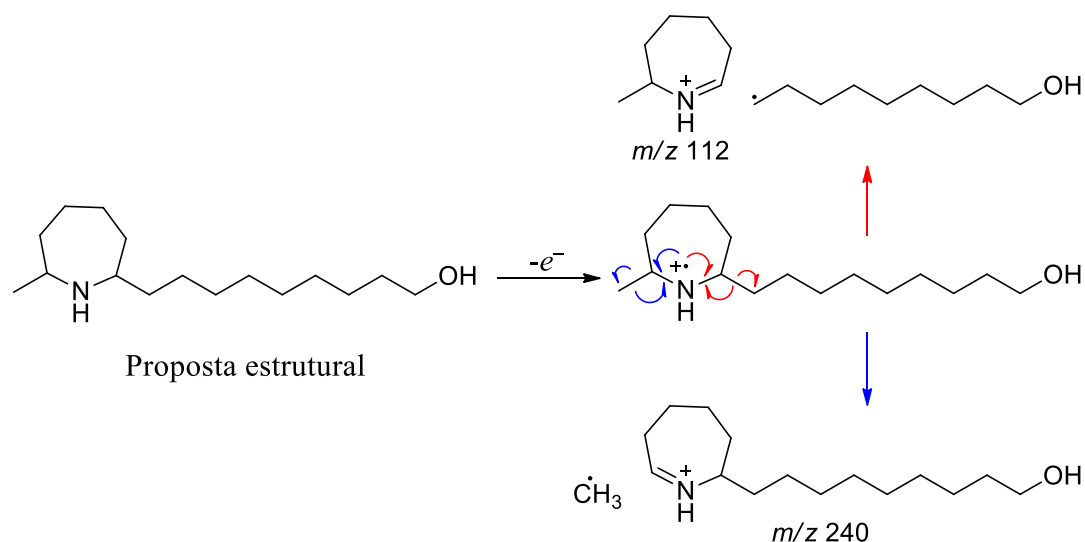


Figura 63: Espectro de massas dos compostos A e B

Através de análises dos fragmentos contidos no espectro de massas, foi feita uma proposta de estrutura para o composto A (Esquema 19). O alcaloide apresentaria um anel de sete membros contendo o átomo de nitrogênio (azepano) com uma metila na posição 6 e uma cadeia alifática na posição 1 com um álcool primário. A força motriz provida pela habilidade do átomo de nitrogênio em doar elétrons faz as reações de α -clivagem serem dominantes em espectros de massas de amins alifáticas. No Esquema 19 estão demonstrados os mecanismos de α -clivagem possíveis para o composto proposto. Nota-se que a clivagem da cadeia alifática mais longa é favorecida como esperado pela regra da perda do maior radical alquila, geralmente observada em reações de α -clivagem, fazendo com que o fragmento de m/z 112 seja o pico base do espectro de massas.



Esquema 19: Proposta estrutural para o composto A e os possíveis mecanismos de α -clivagem para a molécula

Após a realização da síntese da estrutura proposta para o componente A, o espectro de massas da substância sintética apresentou diversas diferenças em seus fragmentos, comprovando que a proposta estrutural estava incorreta (Figura 64). O fragmento com m/z 126 está presente com uma intensidade relativa alta e não está presente no espectro do composto natural, bem como a intensidade de diversos outros fragmentos não estão condizentes, como o fragmento de m/z 240 que caracteriza um dos compostos formados pela α -clivagem que está com a abundância bem mais baixa do que o observado no composto natural.

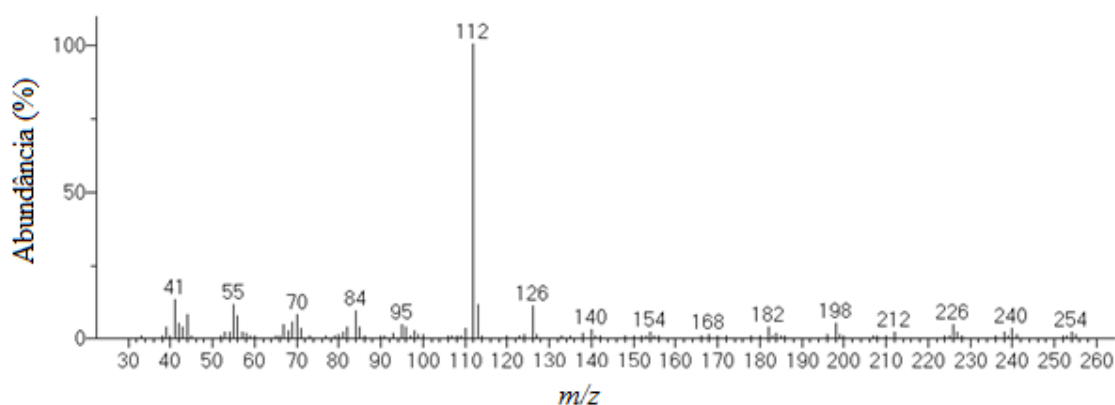
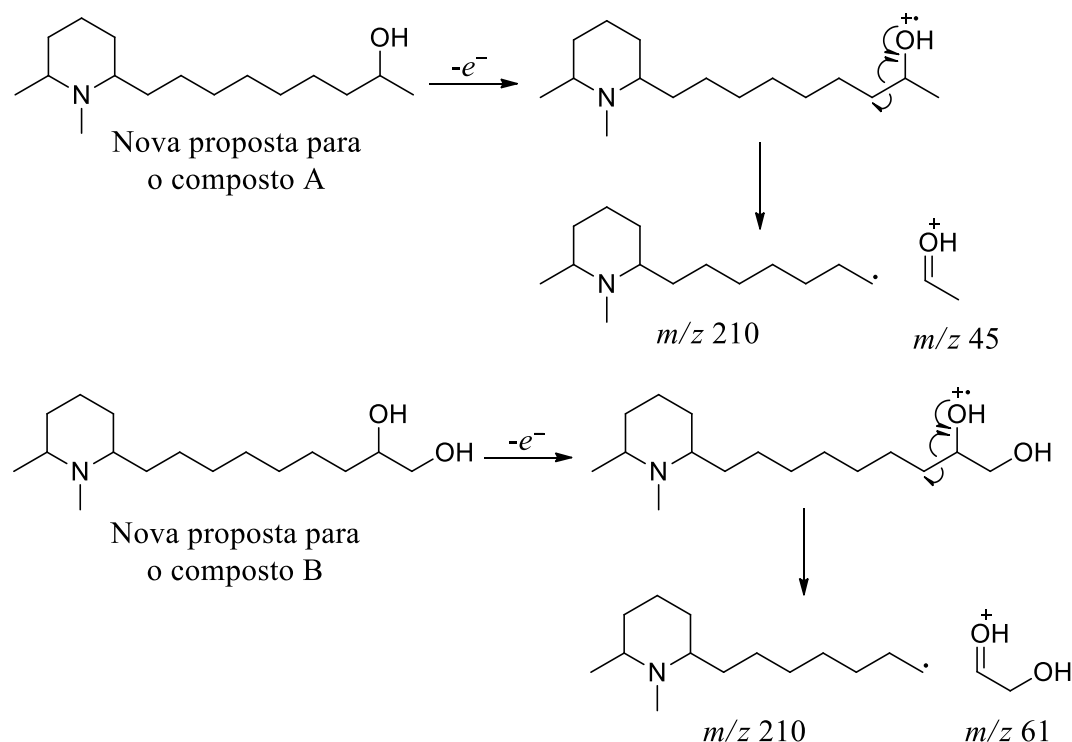


Figura 64: Espectro de massas do composto sintético da proposta estrutural para o componente A

Outras propostas foram racionalizadas para estes dois compostos desconhecidos (Esquema 20). A possibilidade de um alcaloide com anel piperidínico e o átomo de nitrogênio metilado levaria à formação dos fragmentos esperados para α -clivagem com m/z 112 e 240, já discutidos acima. A possibilidade de um álcool secundário para o composto A pareceu mais plausível, uma vez que pode ser observado o fragmento relativo à perda de 45 unidades de massa, fornecendo o fragmento com m/z 210, que não seria esperado para o álcool primário, uma vez que ocorreria a perda de 31 unidades de massa nesse caso. O composto B foi proposto como sendo o diol correspondente ao álcool secundário, com a segunda hidroxila no carbono terminal. A fragmentação característica para o álcool secundário levaria à formação do fragmento com m/z 210 presente no espectro de massas, que seria a perda de 61 unidades de massa, fragmento também observado no espectro do composto natural. Para comprovação destas estruturas como componentes de secreção da pele de *Eleutherodactylus iberia* faz-se necessário realizar a síntese das novas propostas estruturais para estes compostos, que será discutida neste documento.



Esquema 20: Novas propostas para as estruturas dos compostos presentes no extrato de pele e a fragmentação para o álcool secundário

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo geral

- Obtenção de dois alcaloides piperidínicos de estrutura inédita, para comprovação da presença destes compostos na secreção utilizada como defesa na pele de rãs da espécie *Eleutherodactylus iberia*.

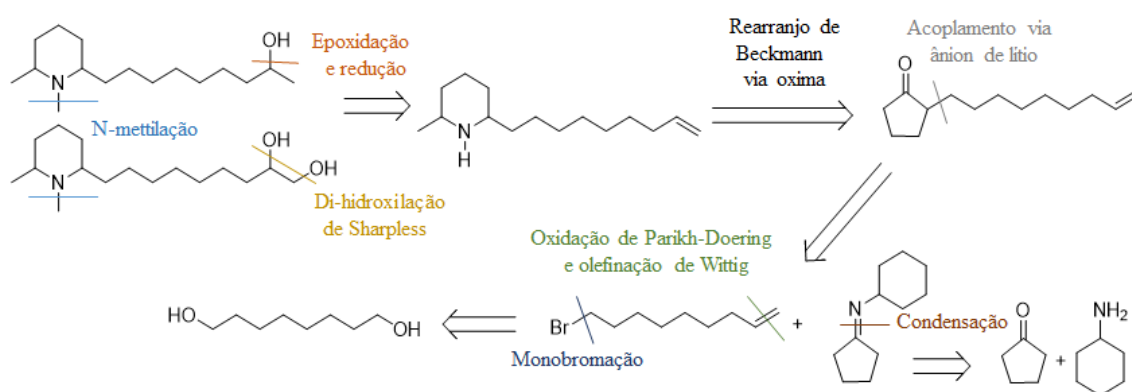
6.2 Objetivos específicos

- Desenvolvimento de rota para síntese de blocos de construção visando à obtenção das estruturas propostas para os alcaloides piperidínicos.
- Comparação de dados espectroscópicos dos compostos sintéticos com os dados dos compostos naturais encontrados nos extratos de pele das rãs.

7. RESULTADOS E DISCUSSÃO

7.1 Análise retrossintética dos alcaloides

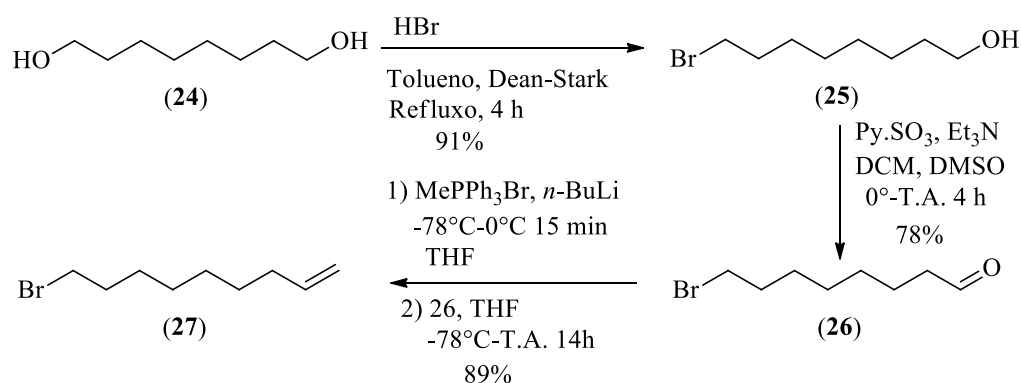
Analizando a estrutura dos compostos foi possível visualizar uma retrossíntese para estas substâncias, sendo que haveriam duas etapas chave. A primeira seria o acoplamento entre uma imina e um bromo-alceno. E a segunda etapa chave seria a formação do anel piperidínico através de um rearranjo de Beckmann. Sendo assim, a partir do 1,8-octanodiol seria possível obter o 9-bromo-non-1-eno que seria acoplado com o ânion de lítio da imina gerada a partir da condensação da ciclopentanona e cicloexilamina. Após gerar a oxima desta cetona obtida seria realizado um rearranjo de Beckmann que formaria o anel piperidínico. A partir deste composto seria realizada a N-metilação e cada alcaloide poderia ser gerado pela modificação apropriada da ligação dupla (Esquema 21).



Esquema 21: Retrossíntese das estruturas propostas para os alcaloides

7.2 Obtenção do bromo-alceno **27** e da imina **30**

A rota para obtenção do brometo **27** foi iniciada através da reação de monobromação do 1,8-octanodiol, seguida de oxidação do álcool gerado (**25**), para obtenção do aldeído **26** correspondente, o qual foi submetido à uma reação de Wittig utilizando o brometo de metiltrifenilfosfônio que forneceu o composto de interesse, 9-bromo-nonen-1-eno (**27**) (Esquema 22).



Esquema 22: Rota sintética para obtenção do bromo-alceno **27**

A reação de monobromação foi feita utilizando HBr em tolueno, sendo que a água foi removida azeotrópicamente pelo uso de Dean-Stark. O rendimento para esta etapa foi de 91% e foi isolado cerca de 5% do produto formado pela dibromação do composto. No espectro de RMN de ^{13}C do composto (Figura 65) pode ser observado o sinal do carbono carbinólico em aproximadamente 63 ppm, bem como o sinal do carbono ligado ao átomo de bromo em 33,95 ppm.

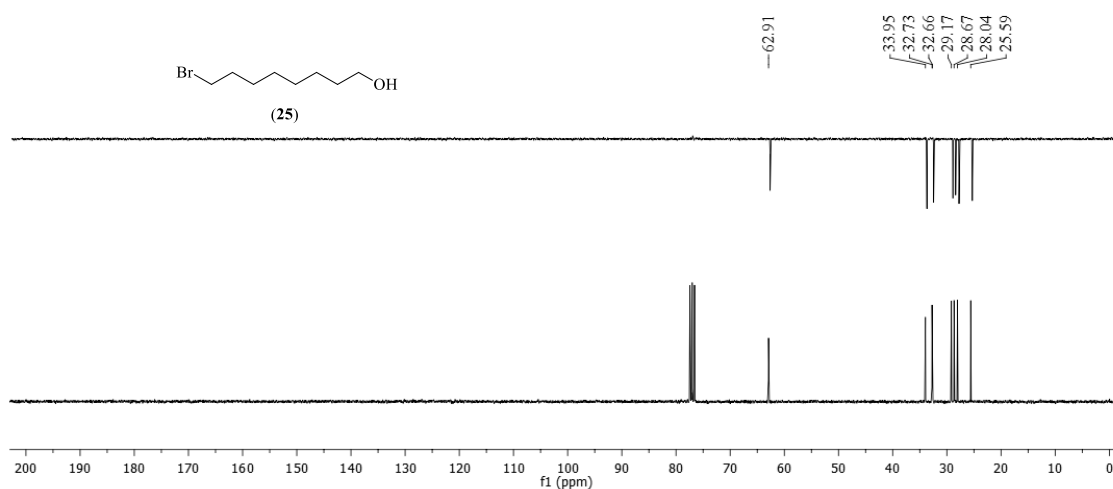
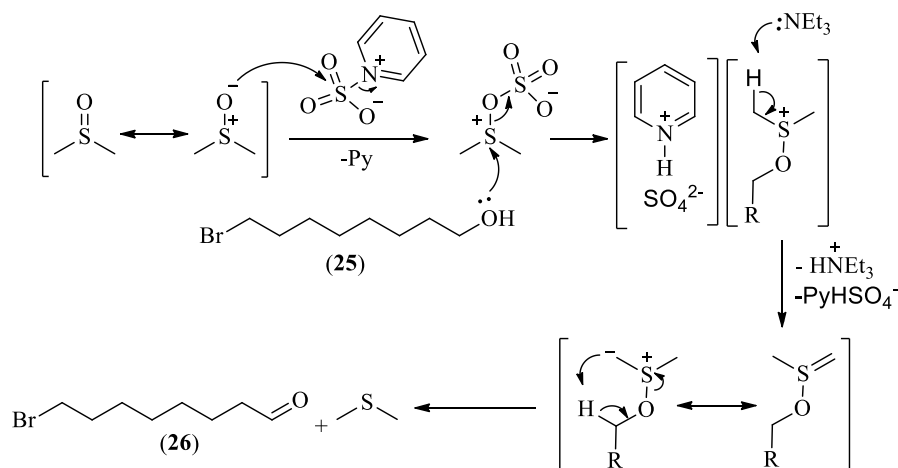


Figura 65: Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT135 (superior) (CDCl_3 , 75 MHz) do bromo-álcool **25**

A reação de oxidação para formar o aldeído **26** foi realizada através da metodologia de Parikh-Doering, uma vez que não utiliza reagentes que apresentam cromo, como as metodologias que empregam PCC ou PDC, e é feita com temperaturas mais brandas, geralmente 0°C , quando comparada com a metodologia de Swern que utiliza temperatura de -78°C . A metodologia de Parikh-Doering foi descrita em 1967 e utiliza dimetilsulfóxido como agente oxidante, ativado pelo complexo de trióxido de enxofre e

piridina na presença de trietilamina como base.^[129] O mecanismo está apresentado no Esquema 23; a etapa inicial da reação é a ativação do dimetilsulfóxido pelo SO₃, favorecendo o ataque nucleofílico do oxigênio do álcool no enxofre, com desprotonação do álcool pela piridina. A trietilamina abstrai um hidrogênio da metila ligada ao enxofre e forma a ilida de enxofre que irá abstrair um hidrogênio do carbono carbinólico, formando o aldeído de interesse e um equivalente de sulfeto de dimetila.



Esquema 23: Mecanismo da reação de oxidação de Parikh-Doering

No espectro de RMN de ¹H do composto **26**, apresentado na Figura 66, pode ser observado o sinal característico de hidrogênio ligado à carbonila de aldeído com deslocamento de 9,77 ppm e apresenta-se como um tripleto pois acopla com os dois hidrogênios do carbono metilênico com a mesma constante de 1,79 Hz (H_b-H_a). Em 2,43 ppm o sinal está apresentado na expansão e é referente aos hidrogênios do grupo metilênico α à carbonila, que ocorrem como um triplo duplete pois acoplam com os dois hidrogênios (H_c na figura) com a mesma constante de 7,27 Hz (H_a-H_c) e com o hidrogênio ligado ao carbono da carbonila com constante de 1,79 Hz. Em 3,41 ppm encontra-se o sinal dos hidrogênios ligados ao carbono ligado ao átomo de bromo, que se apresentam como um tripleto pois acoplam com os dois hidrogênios vicinais com a mesma constante de 6,79 Hz. Os demais sinais ocorrem na região alifática, como esperado para o composto.

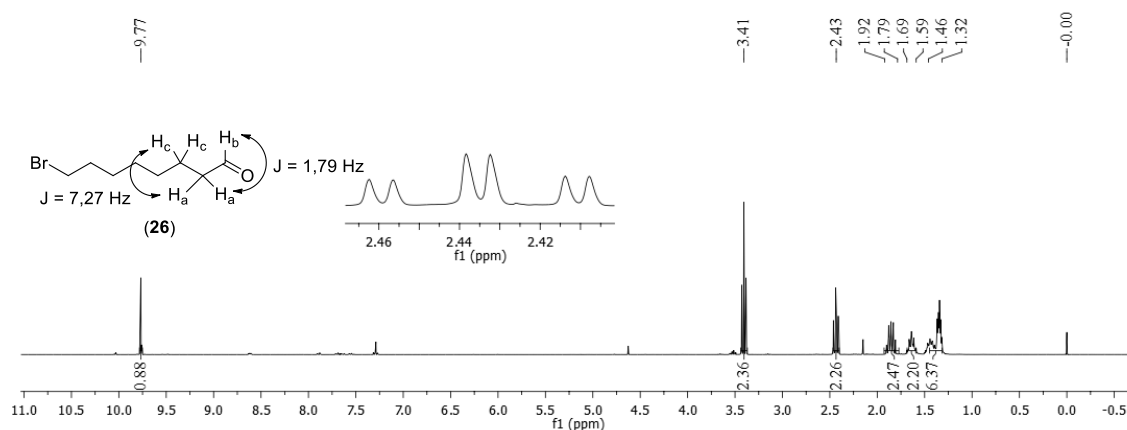


Figura 66: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do aldeído **26**

A etapa que concluiu esta rota foi a reação de Wittig, que permite a obtenção de um alceno a partir de uma ilida de fósforo gerada e um aldeído. O sal de fosfônio utilizado foi o brometo de metiltrifenilfosfônio, foi gerada a ilida correspondente com *n*-BuLi e adicionado sobre uma solução do brometo **26**. O espectro de RMN de ^1H do bromo-alceno **27** pode ser observado na Figura 67. O sinal em 5,80 ppm refere-se ao hidrogênio do carbono metínico, que fica bem definido como um duplo duplo tripleto. Ele acopla com o hidrogênio H_b com uma constante vicinal *trans* de 17,12 Hz e vicinal *cis* de 10,23 com H_c formando um duplete com cada constante e acopla ainda com os dois hidrogênios vicinais H_d na forma de um tripleto pois apresenta a mesma constante de 6,69 Hz. Os hidrogênios do carbono metilênico da ligação dupla se apresentam como um multipletto em 4,90-5,04 ppm. Pode-se observar ainda os hidrogênios ligados ao carbono ligado ao átomo de bromo em 3,40 ppm na forma de um tripleto com constante de 6,87 ppm e os hidrogênios da porção alifática da molécula.

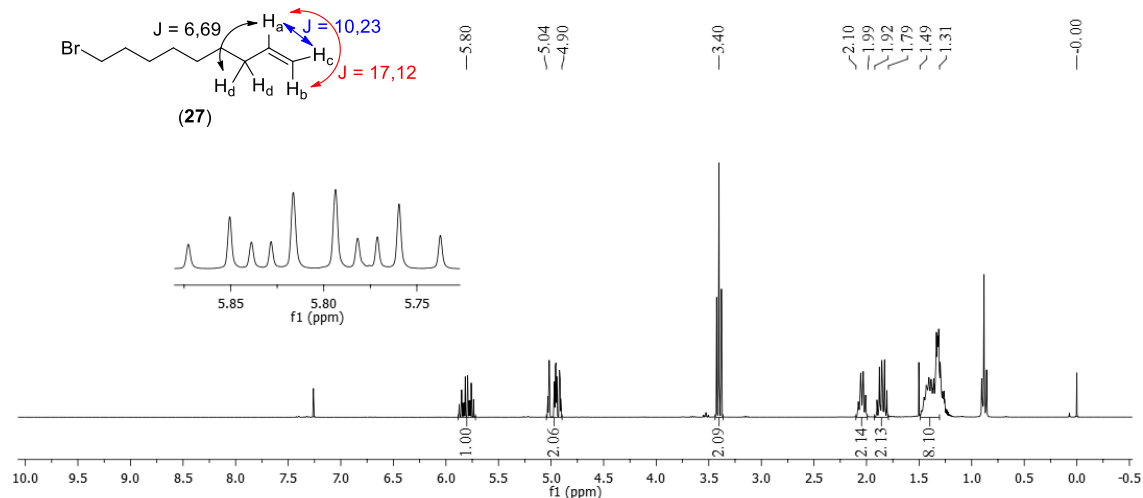
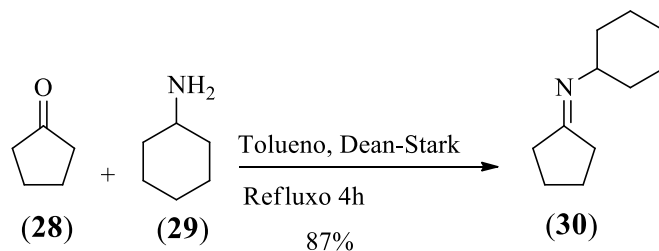


Figura 67: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do bromo-alceno **27**

De posse do brometo **27**, a próxima etapa foi a obtenção da imina **30**, para que fosse possível realizar a primeira etapa chave da rota sintética. Este composto foi obtido através de uma reação de condensação entre a ciclopentanona e ciclohexilamina, através de refluxo em tolueno com o uso de Dean-Stark para remoção de água azeotrópicamente (Esquema 24). Este composto não necessitou de purificação adicional, realizou-se apenas a remoção do solvente em evaporador rotatório e a ciclopentanona (**28**) e ciclohexilamina (**29**) que não reagiram também são removidos dessa forma.



Esquema 24: Síntese da imina **30**

O espectro de RMN de ^{13}C da imina **30** (Figura 68) caracteriza o composto, onde observa-se o carbono da ligação $\text{C}=\text{N}$ em aproximadamente 177 ppm e em aproximadamente 62 ppm o carbono da ligação $\text{C}-\text{N}$. Pode-se notar a presença de carbonos equivalentes na molécula devido à maior intensidade de dois sinais no espectro, ou seja, correspondem à dois carbonos com o mesmo deslocamento.

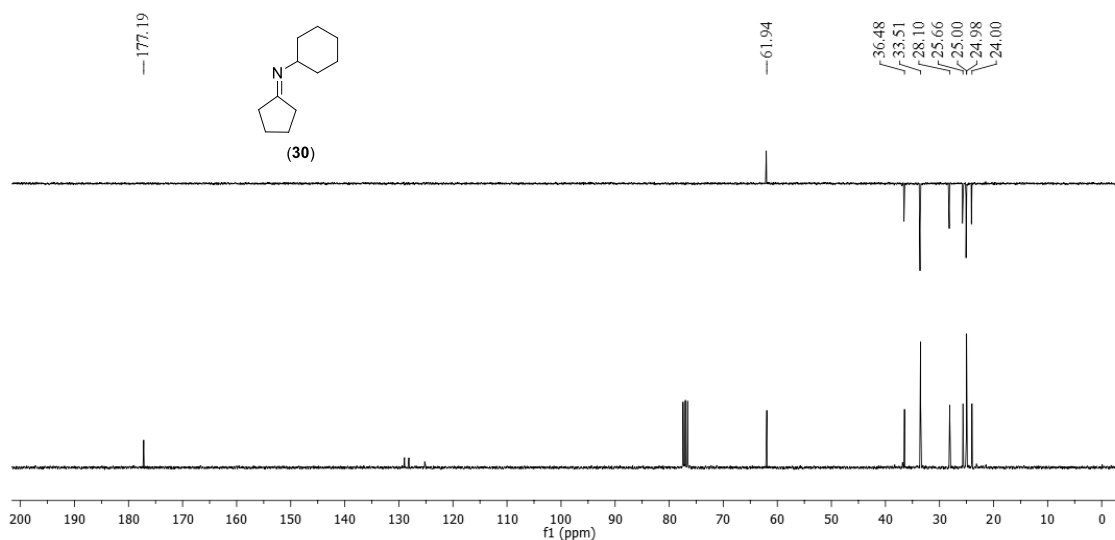
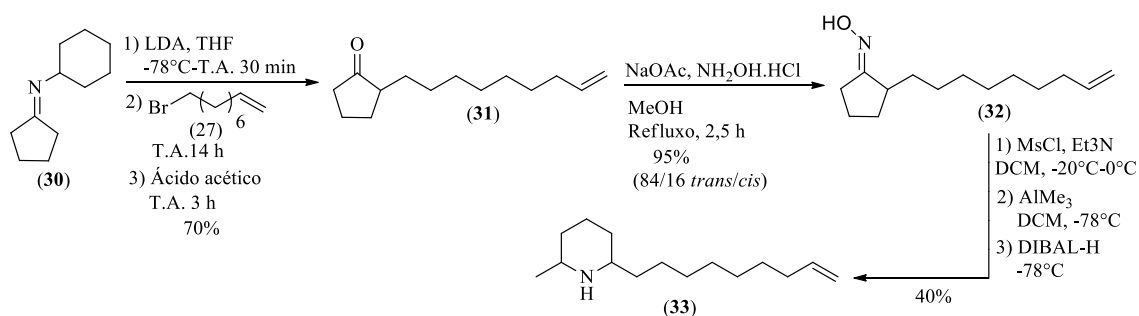


Figura 68: Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (superior) (CDCl_3 , 75 MHz) da imina **30**

7.3 Obtenção do anel piperidínico através do rearranjo de Beckmann

A primeira etapa-chave da rota sintética para os alcaloides foi a reação entre o ânion de lítio da imina **30** e o brometo **27**, seguido da formação da oxima correspondente, a qual seria submetida à um rearranjo de Beckmann formando o anel piperidínico (Esquema 25).



Esquema 25: Rota para obtenção do composto **33**

A escolha do uso da imina se deve ao fato de diminuir a transferência de próton que ocorre quando se tem enolatos, evitando polialquilações, e as iminas são menos eletrofílicas do que as cetonas equivalentes, evitando auto-condensação. Outra vantagem é a baixa reatividade do nitrogênio neste sistema, devido à impedimento estérico formado pela interação do ânion gerado com o metal e o solvente, bem como pelos substituintes ligados ao nitrogênio. O ânion da imina **30** foi gerado pelo uso de diisopropilamido de lítio e após a alquilação, a imina foi hidrolisada pelo uso de tratamento ácido para fornecer a cetona de interesse. No espectro de RMN de ¹³C pode-se observar o carbono da

carbonila da cetona em aproximadamente 221 ppm. Em aproximadamente 139 e 114 ppm os carbonos da ligação dupla e os demais carbonos do composto (Figura 69).

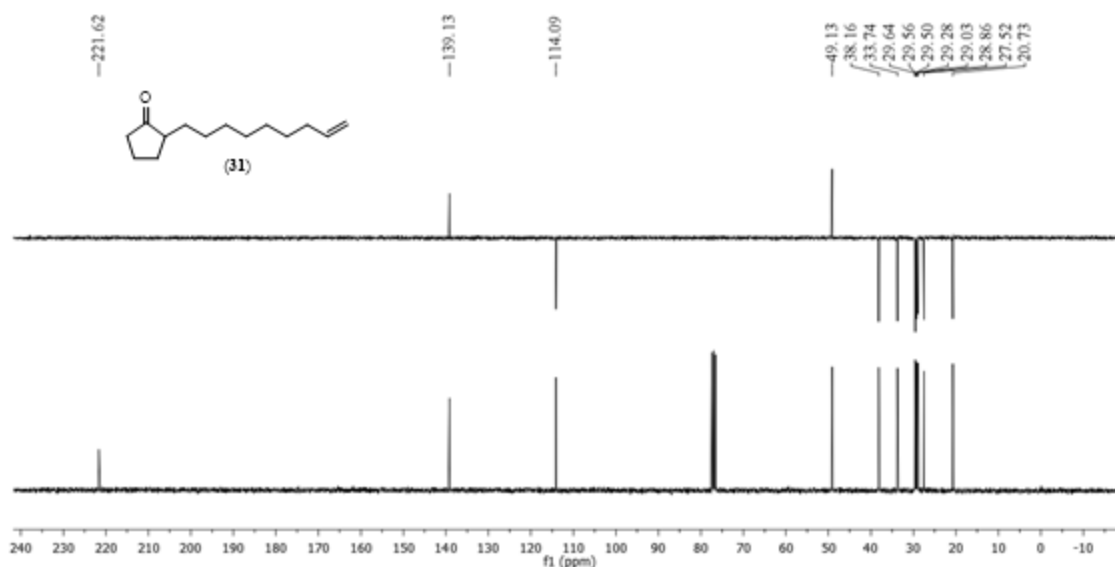


Figura 69: Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (superior) (CDCl_3 , 75 MHz) da cetona 31

A formação da oxima é uma reação nucleofílica de adição-eliminação, que ocorre com a formação da oxima e um equivalente de água. A síntese da oxima **32** foi realizada utilizando cloridrato de hidroxilamina e acetato de sódio,^[130] obtendo-se um rendimento de 95%, com uma relação de 84/16 dos isômeros *cis/trans*. No espectro de RMN de ^{13}C do composto, apresentado na Figura 70, pode ser notada a diferença no deslocamento do carbono da ligação $\text{C}=\text{N}$, antes quando ligado ao oxigênio apresentava um deslocamento de 221 ppm, agora que está ligado ao nitrogênio seu deslocamento diminui para aproximadamente 169 ppm, uma vez que o nitrogênio é menos eletronegativo do que o oxigênio e pode ocorrer uma estrutura de ressonância com o oxigênio da oxima fornecendo um par de elétrons para formar uma ligação $\text{N}=\text{O}$ deslocando um par de elétrons para o carbono ligado ao nitrogênio, blindando este núcleo, fazendo com seu deslocamento passe para um campo mais baixo.

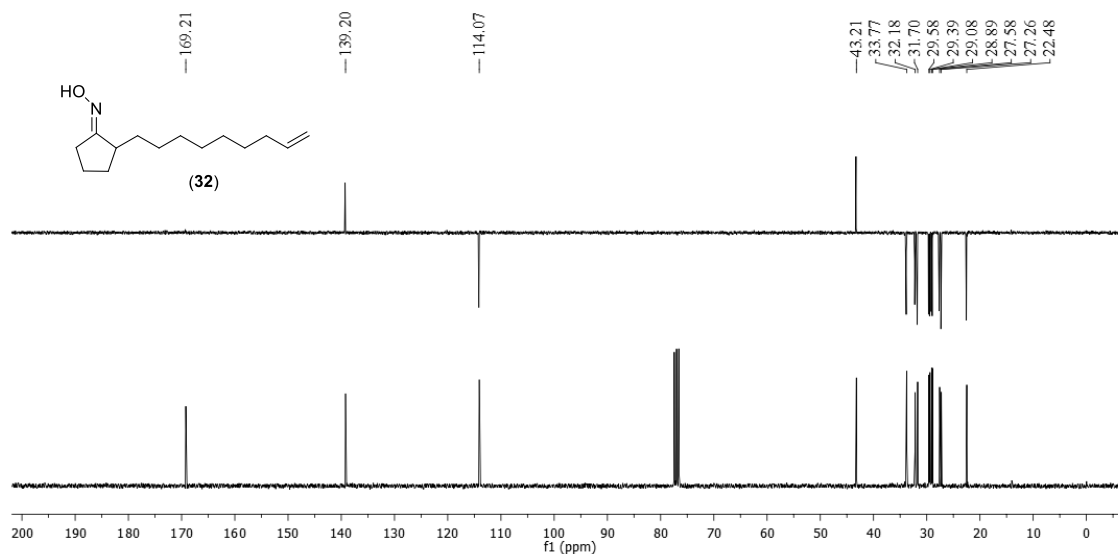


Figura 70: Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (superior) (CDCl_3 , 75 MHz) da oxima **32**

O espectro na região do infravermelho (Figura 71) caracterizou os grupamentos presentes no composto **32**. Em 3271 cm^{-1} encontra-se a banda característica do estiramento da ligação O-H da oxima e este grupamento também pode ser caracterizado pelas bandas em 1674 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C=N e em 961 cm^{-1} o estiramento da ligação N-O. A ligação dupla fica caracterizada pelas bandas de deformação axial da ligação C-H em 3077 cm^{-1} e deformação angular em 907 cm^{-1} , bem como a banda de estiramento da ligação C=C em 1641 cm^{-1} . As bandas intensas em 2924 cm^{-1} e 2854 cm^{-1} caracterizam as bandas das ligações C-H da porção alifática da molécula.

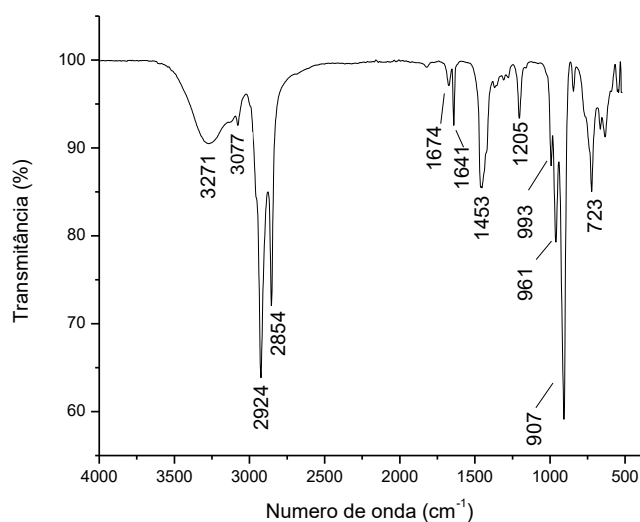
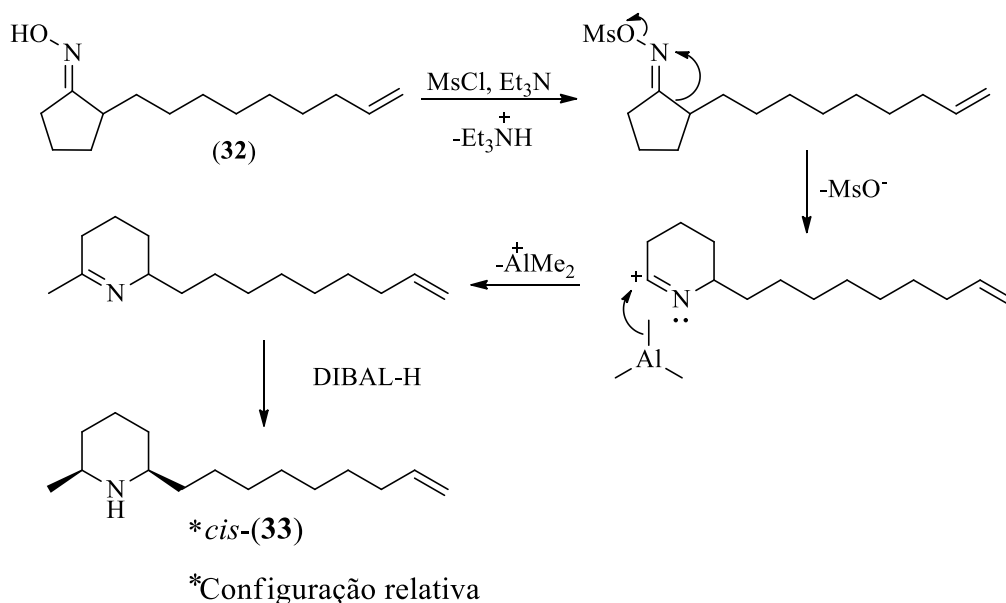


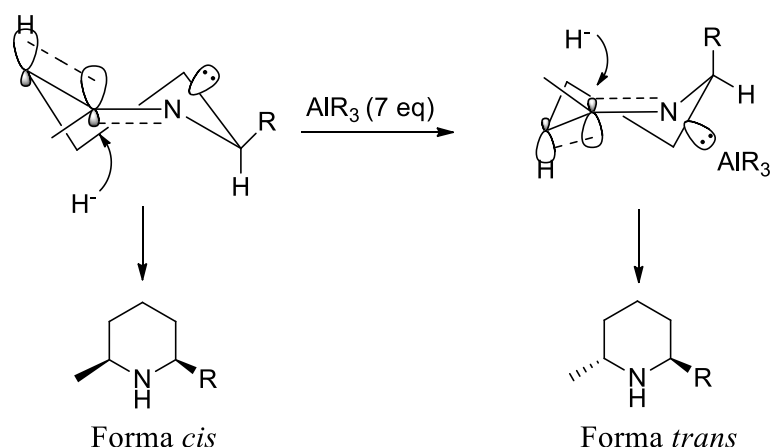
Figura 71: Espectro na região do infravermelho da oxima **32**

O rearranjo de Beckmann é uma metodologia que leva à conversão de oxima à amida correspondente em meio ácido. A segunda etapa chave da rota sintética proposta foi uma modificação da metodologia do rearranjo de Beckmann. O mecanismo para esta reação está apresentado no Esquema 26. Ao invés de utilizar meio ácido para promover a reação foi sintetizado o mesilato correspondente da oxima **32**, que também forma um bom grupo de saída, favorecendo o rearranjo. A saída do mesilato é acompanhada do rearranjo do grupo alquila, sendo que o grupo que se desloca no rearranjo será *anti* ao grupo de saída. O carbocátion resultante reage com o nucleófilo empregado, neste caso AlMe_3 (3 equivalentes), que leva à alquilação da posição 6 do anel; o rearranjo de Beckmann clássico utiliza água como nucleófilo, levando à formação da amida. A última reação desta etapa foi a redução da ligação dupla formada empregando DIBAL-H, formando a amina **33**, sendo que a escolha do agente redutor e a quantidade de triálquilalumínio empregada irá influenciar na stereoquímica relativa dos substituintes ligados ao anel.



Esquema 26: Mecanismo do rearranjo de Beckmann para formação do anel piperidínico

Resultados reportados na literatura mostram que o uso de DIBAL-H como agente redutor e quantidades equivalentes menores de trialquilalumínio levam à formação do isômero com os substituintes em configuração *cis*.^[131] Questões estéricas do agente redutor e a teoria da estabilização por transferência de carga do estado de transição de adição nucleofílica à compostos carbonílicos explicam este resultado.^[132] Estas teorias predizem a preferência pelo ataque anti-periplanar do íon hidreto com relação à ligação $\sigma_{\text{C-H}}$ vicinal ao grupo imino. A aproximação inferior do hidreto em relação à ligação π da $\text{C}=\text{N}$ é preferencial pela estabilização do orbital antiligante σ^* através da deslocalização eletrônica do orbital da ligação σ C-H para o orbital antiligante σ^* (orbital vazio de baixa energia da imina), levando à formação do composto com configuração *cis* (Esquema 27). Por outro lado, o uso de altas concentrações de trialquilalumínio (> 7 equivalentes) faz com que este tenha a ação de ácido de Lewis, sendo assim o grupamento R ligado à posição 6 do anel ocupa a posição axial devido à interações estéricas entre este e os grupos ligados ao alumínio que coordena com o par de elétrons não ligante do nitrogênio. Tal mudança conformacional facilita a aproximação do hidreto pela face superior da ligação π da imina, formando o isômero *trans*. Neste estudo foram utilizados três equivalentes de AlMe_3 , portanto esperava-se que fosse formado o isômero *cis* do composto **33**, fato que foi comprovado através de experimentos de RMN de NOESY, que serão discutidos mais adiante.



Esquema 27: Mecanismo de redução do intermediário do rearranjo de Beckmann levando à formação do anel com configuração *cis*

No espectro de massas do composto **33** é possível observar o fragmento $[M^+ - 1]$ com m/z 222. Os fragmentos característicos formados pela fragmentação de α -clivagem característica para aminas estão presentes, formando o pico base com m/z 98 Da e a clivagem da metila formando o fragmento com m/z 208 Da (Figura 72).

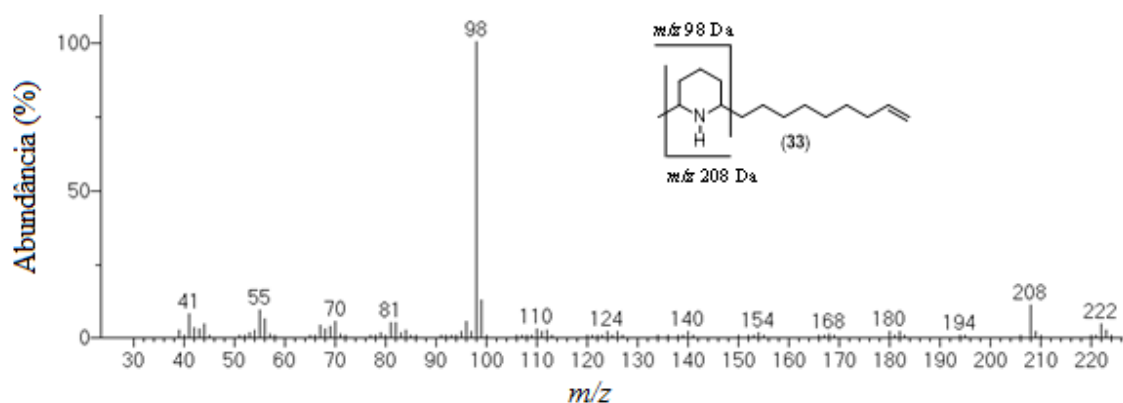


Figura 72: Espectro de massas da amina **33** com os fragmentos destacados para a molécula

No espectro de RMN de ^{13}C da amina **33** é possível observar os carbonos da ligação dupla com deslocamento em aproximadamente 139 ppm para o carbono metínico e 114 ppm para o carbono metilênico, que tem um deslocamento mais baixo devido ao fato de estar ligado à dois hidrogênios, sendo assim fica com a nuvem eletrônica mais deslocada sobre si, blindando o seu núcleo. Os sinais dos carbonos do anel ligados ao átomo de nitrogênio apresentam deslocamento de aproximadamente 57 e 52 ppm. Os

demais carbonos encontram-se na região alifática, como esperado para o composto (Figura 73).

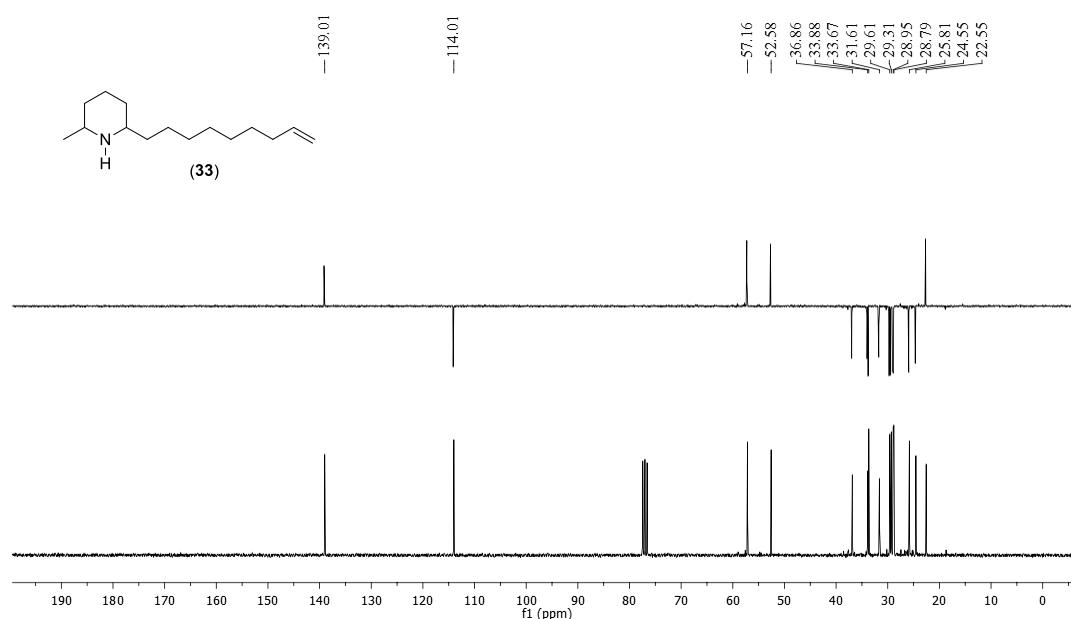
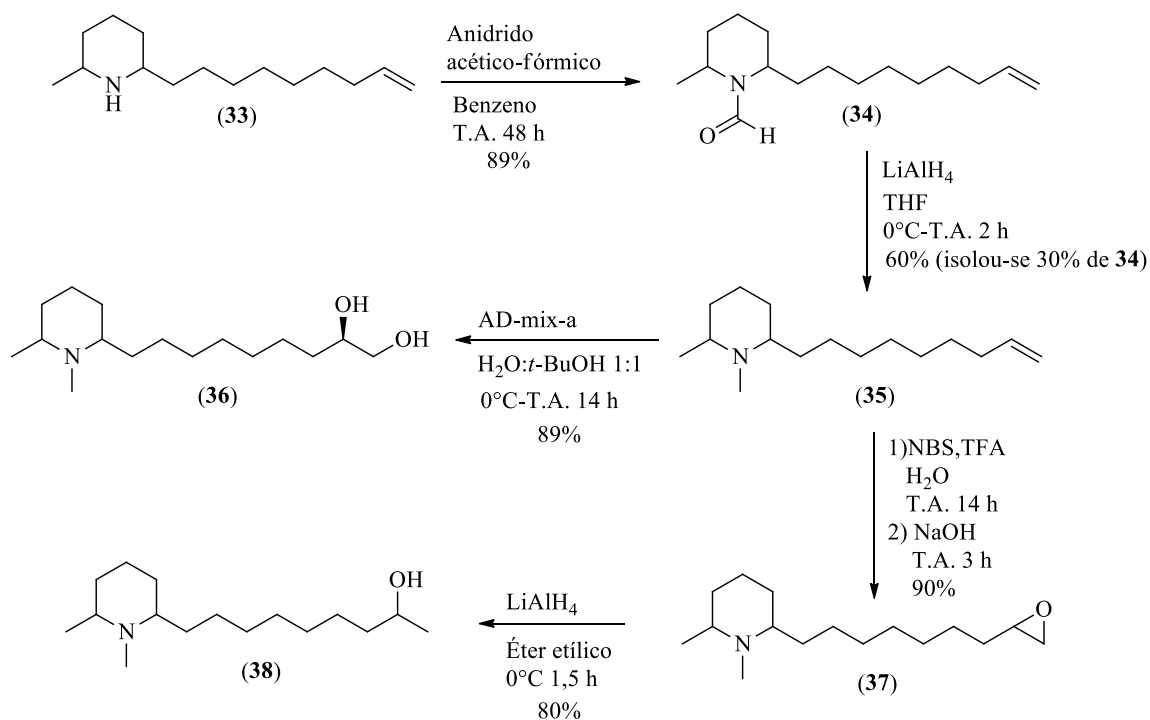


Figura 73: Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (superior) (CDCl_3 , 75 MHz) da amina **33**

Após a formação do anel piperidínico a estrutura base dos alcaloides estava construída. A próxima etapa seria a *N*-metilação, seguindo com diferentes transformações da ligação dupla para formação de cada alcaloide proposto.

7.4 Obtenção das estruturas propostas dos alcaloides contidos na pele de *E. iberia*

Como mostrado no Esquema 28, para finalizar a rota sintética seguiu-se com a formação do composto *N*-formilado (**34**), com posterior redução para obtenção da amina terciária (**35**). A partir desta estrutura a primeira substância proposta (**36**) foi obtida através da di-idroxilação da ligação dupla. O álcool secundário (**38**) foi formado através da epoxidação da ligação dupla seguido de redução.



Esquema 28: Rota sintética para obtenção dos alcaloides **36** e **38**

A primeira metodologia testada para obtenção do composto *N*-metilado foi utilizando hidróxido de potássio e iodeto de metila, porém após análise do espectro de RMN de ¹³C e ¹H do composto formado, observou-se que houve a dimetilação do nitrogênio. Análise de experimento de RMN de 2D deste composto provou a formação da configuração relativa *cis* dos substituintes do anel, corroborando com os resultados reportados por Maruoka e colaboradores.^[131] Foi possível observar através do experimento de NOESY (Figura 74) que os hidrogênios de uma das metilas ligadas ao nitrogênio quando irradiados transferem o efeito em ambos substituintes presentes no anel, mostrando que estes se encontram do mesmo lado da molécula. Assim como é possível observar que quando os hidrogênios metínicos do anel (δ e χ) são irradiados estes transferem o efeito para apenas uma das metilas ligadas ao nitrogênio (α).

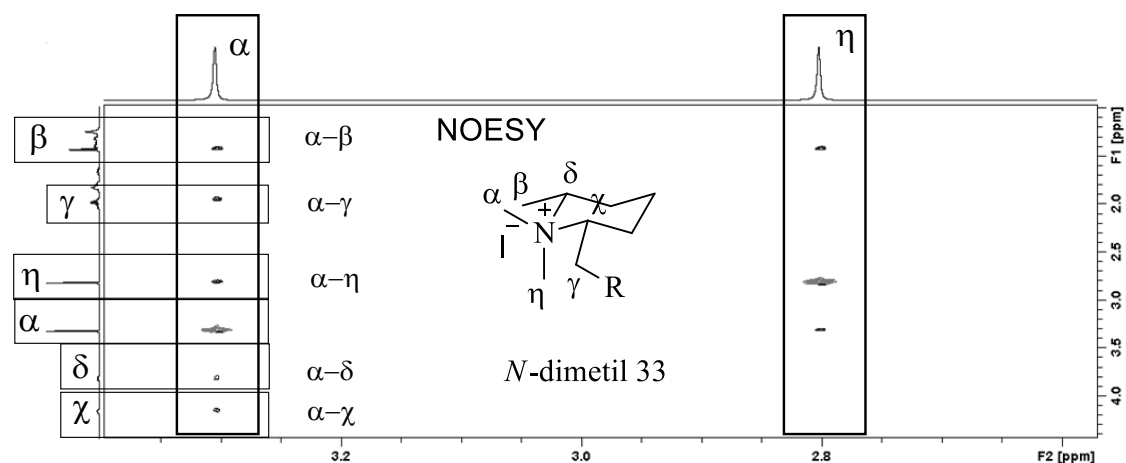


Figura 74: Expansão do espectro de NOESY (CDCl_3 , 150 MHz) do composto *N*-dimetilado correspondente ao **33**

Para contornar o problema da ocorrência da dialquilação do nitrogênio optou-se por sintetizar o composto formilado (**34**), seguido de redução deste grupo para formar o composto *N*-metilado **35**. A formilação foi realizada utilizando anidrido acético-fórmico, que foi obtido através da mistura entre anidrido acético e ácido fórmico, em benzeno. No espectro de RMN de ^1H (Figura 75) nota-se que os sinais ficam duplicados uma vez que se tem a configuração relativa *cis* dos substituintes do anel piperidínico, porém a formilação pode formar os compostos com o grupo formila na posição axial ou equatorial para cada isômero. Em aproximadamente 7,9 ppm estão os sinais relativos ao hidrogênio do grupo formila. Os sinais da ligação dupla podem ser observados como multipletos em 5,55-5,93 ppm e 4,73-5,06 ppm. Os sinais dos hidrogênios dos carbonos metínicos ligados ao átomo de nitrogênio ficam mais deslocados agora que se tem a presença do grupo formila que retira densidade eletrônica, fazendo com que estes núcleos fiquem mais desblindados, deslocando seu sinal para um campo mais alto. Eles ocorrem na forma de multipletos em 3,34-3,89 ppm e 4,21-4,68 ppm.

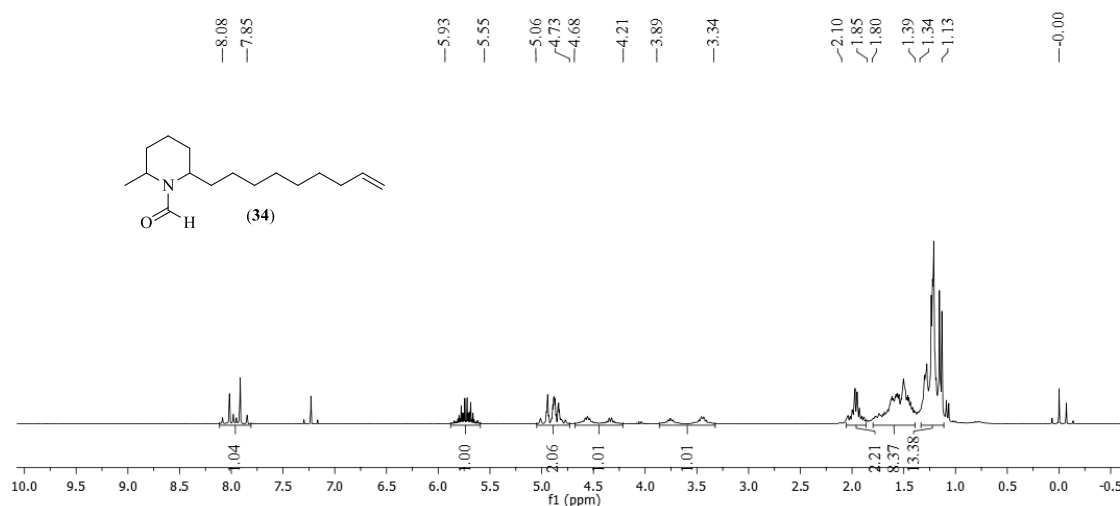


Figura 75: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto formulado **34**

No espectro de massas do composto **34** pode-se notar a presença do pico do íon molecular com m/z 251 Da e a presença do fragmento com m/z 126 Da que caracteriza o anel com o grupo formila e o fragmento com m/z 236 Da proveniente da perda da metila (Figura 76).

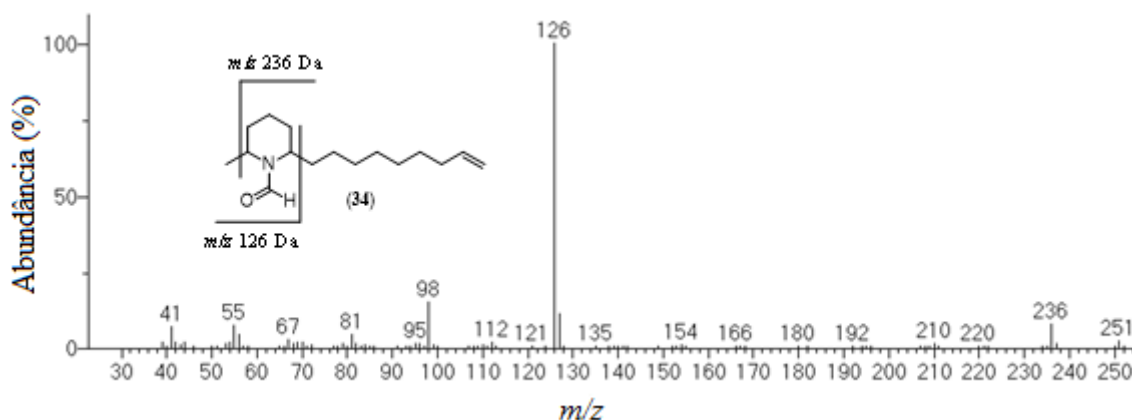


Figura 76: Espectro de massas do composto formulado **34**

Para realização da etapa de redução do grupo formila foi utilizado LiAlH_4 , que levou à formação do composto de interesse *N*-metilado (**35**), porém cerca de 30% do produto convertido formado foi o composto **33** e esta mistura não foi passível de separação através de cromatografia flash. Na tentativa de utilizar outra metodologia, o uso de NaBH_4 se mostrou ineficaz e não era possível utilizar BH_3 uma vez que poderia ocorrer hidroboração da ligação dupla. Devido a estes fatos, a mistura foi novamente submetida à reação de formilação pois a mistura do composto *N*-metilado e *N*-formilado poderia ser separada.

O espectro de RMN de ^1H (Figura 77) do composto *N*-metilado **35** caracterizou o composto, onde pode-se observar a presença dos dois sinais da ligação dupla em 5,81 ppm como um ddt, já discutido anteriormente, e um multiplete em 4,89-5,04 ppm. Em 2,21 ppm observa-se um simpleto que corresponde aos hidrogênios da metila ligada ao nitrogênio.

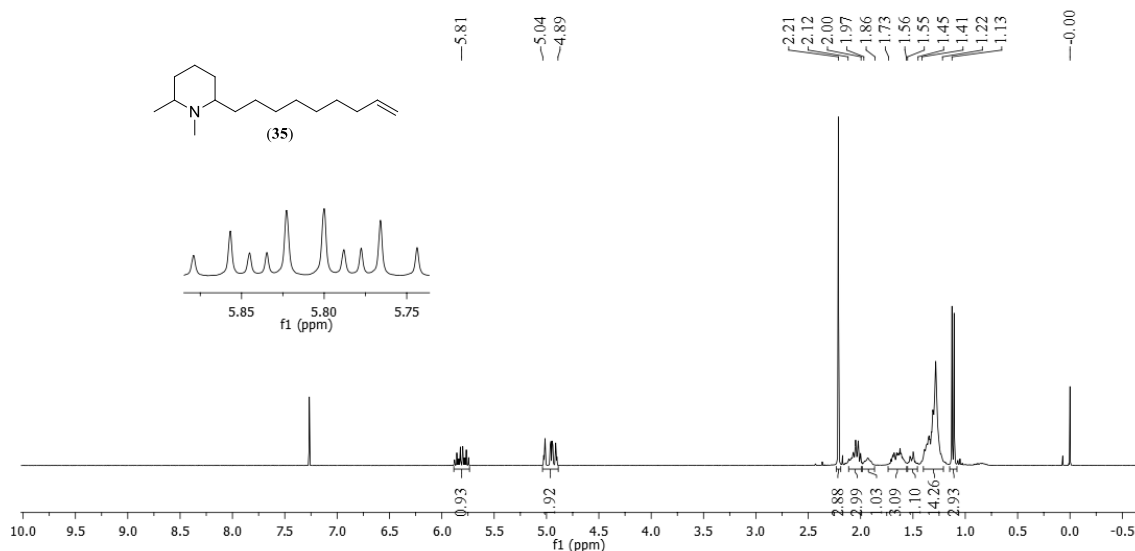


Figura 77: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto *N*-metilado **35**

No espectro de massas do composto **35** (Figura 78) é possível notar agora a formação do pico base com m/z 112 Da que caracteriza o anel *N*-metilado, fragmento presente como pico base nos espectros de massas dos dois compostos do extrato natural. Este fragmento, juntamente com o fragmento com m/z 222 caracterizam os fragmentos gerados pela α -clivagem do nitrogênio. É possível observar ainda o fragmento M^+-1 com m/z 236 Da.

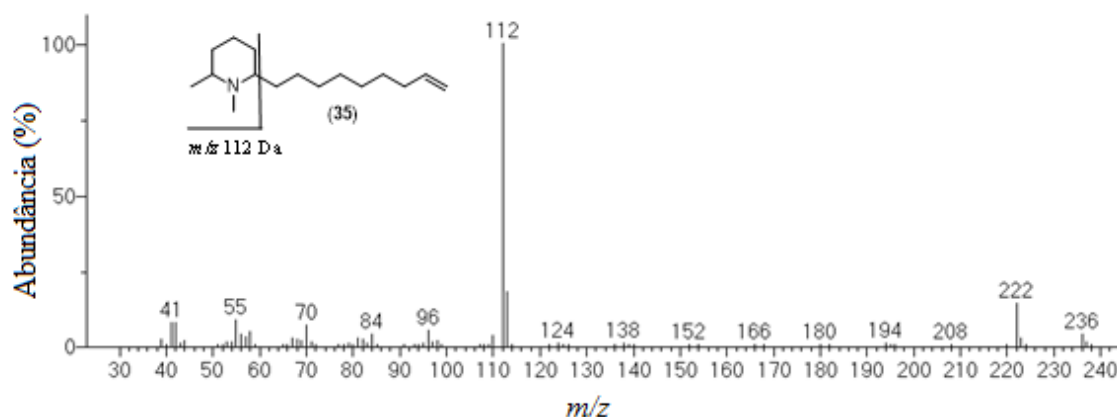


Figura 78: Espectro de massas do composto *N*-metilado **35**

Para conclusão da síntese do primeiro composto proposto foi realizada uma reação de di-idroxilação assimétrica de Sharpless, que leva à formação de 1,2-dióis com quiralidade definida para olefinas pró-quirais. Essa etapa foi feita utilizando AD-mix- α , que é uma mistura comercial contendo $K_2OsO_2(OH)_4$ em quantidade catalítica, K_2CO_3 que terá função de manter o pH levemente básico pois a reação ocorre mais rapidamente nestas condições, $K_3Fe(CN)_6$ que irá reoxidar o ósmio para voltar ao ciclo catalítico e $(DHQ)_2PHAL$ que é o ligante quiral que irá garantir a enantioespecificidade, que neste caso levou à formação do álcool secundário na configuração *R*.

No espectro de RMN de ^{13}C do composto formado (**36**) (Figura 79) é possível observar a presença de dois carbonos carbinólicos como esperado, porém o sinal do álcool secundário está duplicado, pois apesar de ter sua configuração definida como *R* a configuração relativa do anel está definida apenas como *cis*, gerando dois sinais com deslocamento de 72,01 e 71,92 para o carbono do álcool secundário e um deslocamento de 66,88 para o álcool primário. Os sinais dos carbonos do anel ligados ao nitrogênio apresentam um sinal mais alargado, ficando com a intensidade menor; isso pode estar relacionado com a possível ocorrência de interconversão nas conformações do anel do composto em solução e temperatura ambiente. O carbono da posição 6 do anel apresenta um deslocamento de aproximadamente 59 ppm e da posição 2 de 64 ppm. Pode-se notar que o composto não está puro, apresentando uma impureza que pode ser o composto formulado correspondente devido ao sinal presente em aproximadamente 170 ppm.

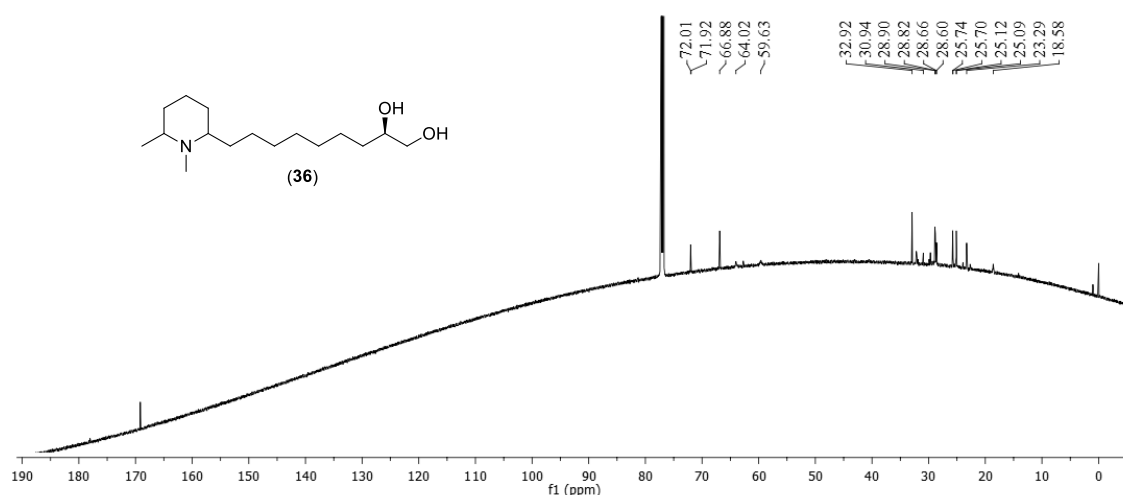


Figura 79: Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 150 MHz) do composto di-idroxilado **36**

O espectro de RMN de 1H (Figura 80) apresentou os sinais esperados para o composto. O sinal do hidrogênio ligado ao carbono do álcool secundário ocorre como um

multiplete em 3,67-3,74 ppm e os hidrogênios do carbono do álcool primário são diastereotópicos devido à presença do estereocentro definido do carbono α , sendo assim, se apresentam como dois multipletos com deslocamento 3,61-3,66 e 3,40-3,47 ppm. Em 2,47 ppm observa-se o sinal da metila ligada ao nitrogênio que ocorre como um simpleto.

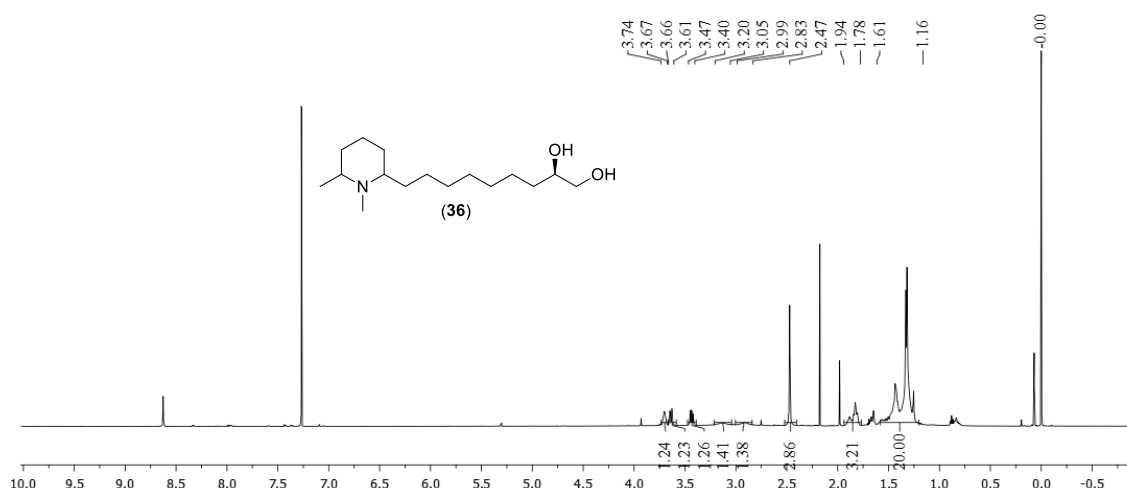


Figura 80: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) do composto **36**

Através de análise de RMN de 2D do diol **36** foi possível observar correlações que caracterizaram o composto. No espectro de HSQC, foi possível notar os carbonos do anel ligados ao nitrogênio que correlacionam com seus respectivos hidrogênios (Figura 81).

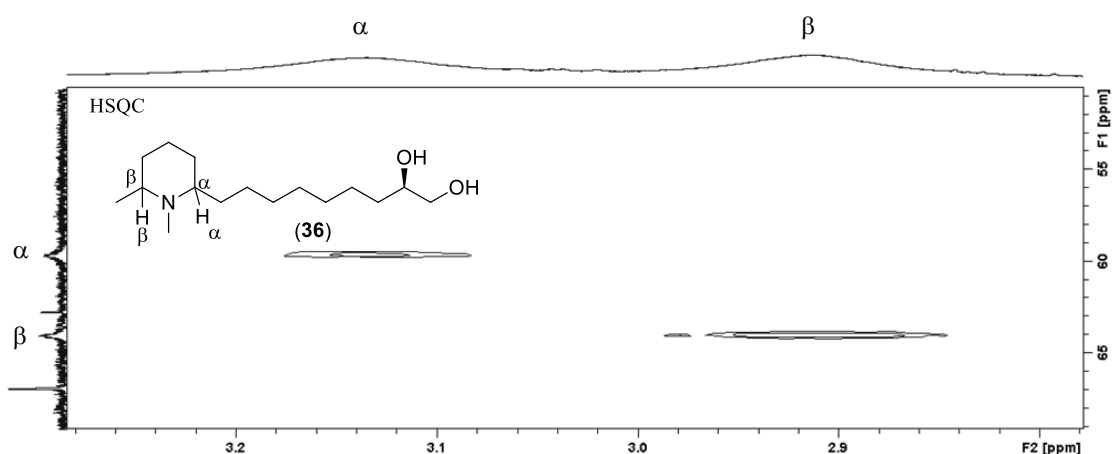


Figura 81: Expansão do espectro de HSQC (CDCl_3 , 600 MHz) do diol **36**, mostrando a correlação entre os carbonos do anel ligados ao nitrogênio e seus respectivos hidrogênios

Na região de carbono carbinólico do espectro de HSQC do composto **36** é possível observar as correlações do hidrogênio ligado ao carbono do álcool secundário e os dois sinais da correlação dos hidrogênios ligados ao álcool primário (Figura 82).

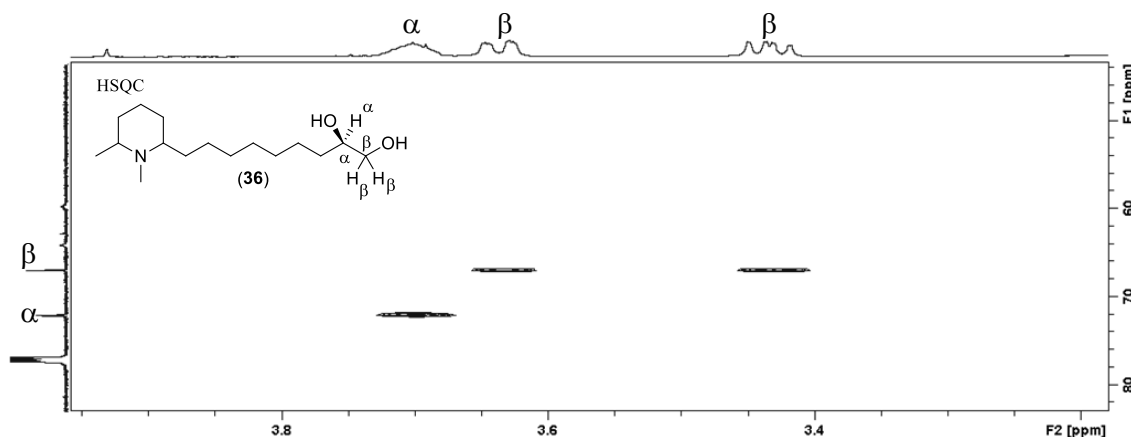


Figura 82: Expansão do espectro de HSQC (CDCl_3 , 600 MHz) do diol **36**, mostrando a correlação entre os carbonos carbinólicos e seus respectivos hidrogênios

No espectro de HMBC pode-se notar uma correlação bastante forte entre os hidrogênios da metila ligada ao nitrogênio com os carbonos do anel ligados à este átomo também (Figura 83).

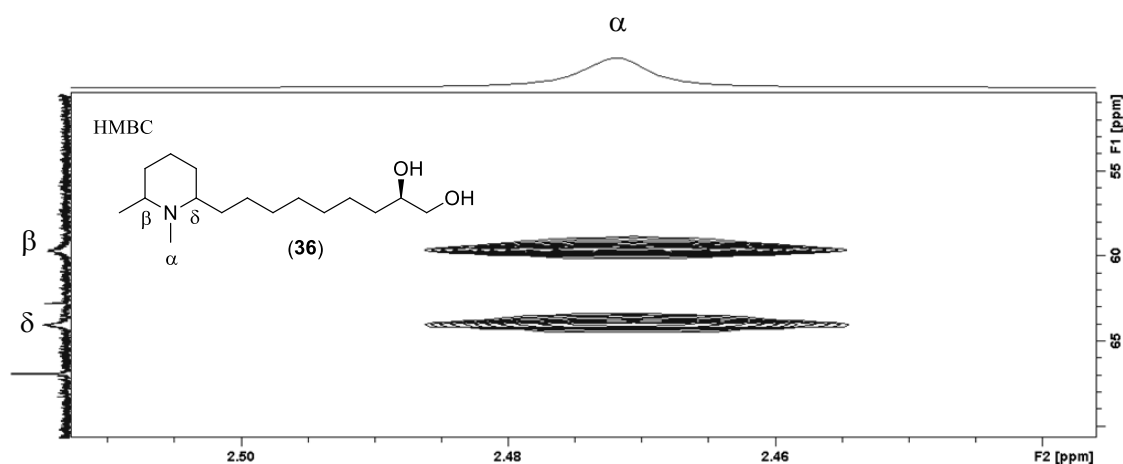


Figura 83: Expansão do espectro de HMBC (CDCl_3 , 600 MHz) do diol **36** mostrando a correlação à longa distância dos hidrogênios da metila ligada ao nitrogênio e os demais carbonos ligados à este átomo

O espectro de massas do composto **36** (Figura 84) apresentou o pico do íon molecular com m/z 270, como M-1. Pode-se notar os fragmentos gerados pela α -clivagem do átomo de nitrogênio formando os fragmentos com m/z 112 Da e m/z 256 Da. A perda

característica da fragmentação do álcool primário forma a m/z 240 Da. A perda característica para álcoois secundários forma o fragmento com menor intensidade de m/z 210 Da. Na Figura 84 também está apresentado o espectro do composto natural presente nos extratos de pele de rãs da espécie *E. iberia*. Através da comparação entre o espectro de massas do composto natural e do composto sintético é possível observar que estes são muito semelhantes, indicando que a estrutura do componente B dos extratos provavelmente é o composto 9-(1,6-dimetilpiperidin-2-ila)nonano-1,2-diol.

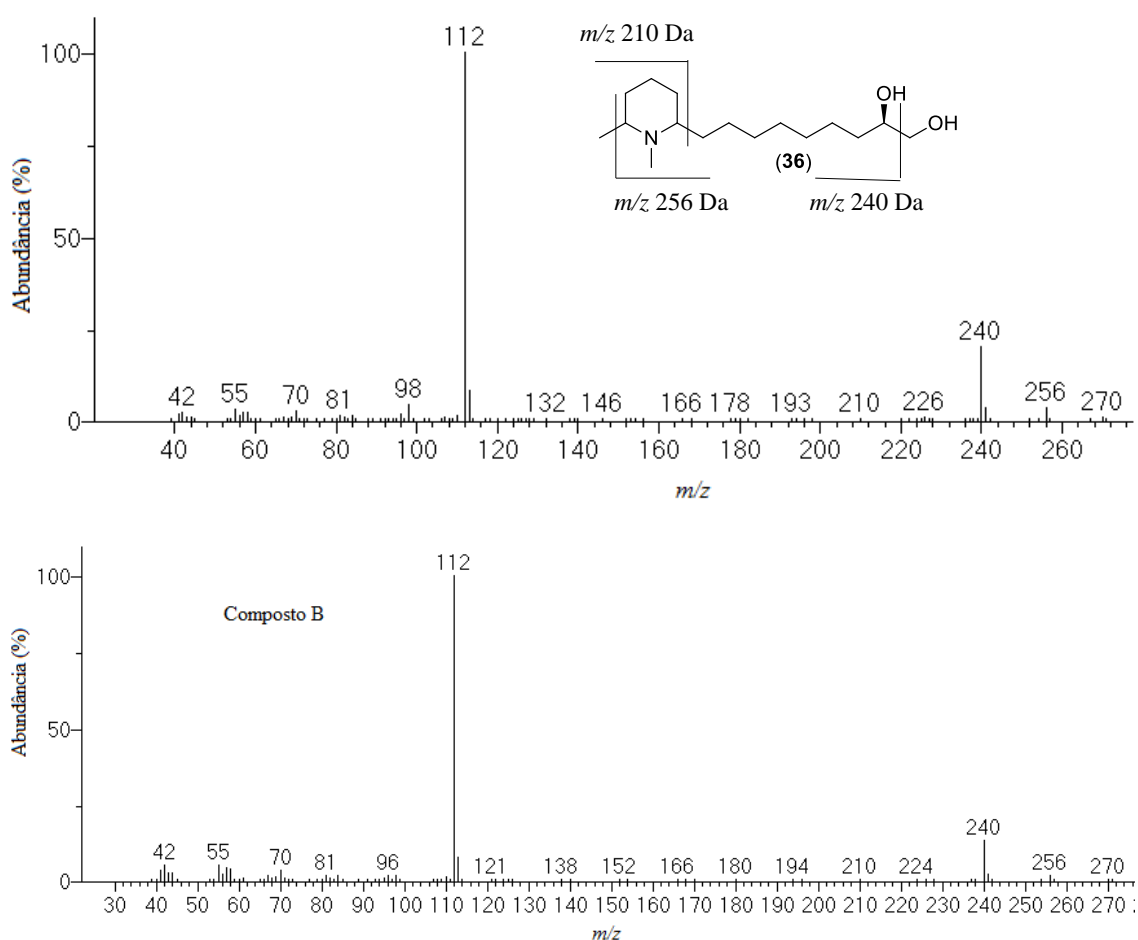


Figura 84: Espectro de massas do composto sintético **36** (superior) e do composto natural **B** presente nos extratos de pele de rãs da espécie *E. iberia* (inferior)

Seguindo a rota para síntese da estrutura proposta para o componente A, este alcaloide seria obtido a partir do mesmo intermediário utilizado para o composto **36**, o composto *N*-metilado **35**, realizando primeiramente a epoxidação da ligação dupla. A aplicação da metodologia que utiliza ácido metacloroperbenzóico levou à obtenção do epóxido de interesse em baixo rendimento e com a formação de diversos subprodutos. A

obtenção do epóxido em melhor rendimento foi alcançado utilizando *N*-bromosuccinamida, seguido de tratamento básico; foi utilizado ácido trifluoracético para protonação do nitrogênio evitando a ocorrência de *N*-oxidação. Este composto não foi purificado e foi aplicado na próxima etapa diretamente. Foi realizada apenas a análise de GC-MS, sendo que o espectro de massas pode ser observado na Figura 85. É possível notar o pico do íon M^+-1 com m/z 252 e pode-se observar o fragmento com m/z 238 Da, destacado na figura, bem como o fragmento característico do anel piperidínico *N*-metilado com m/z 112 Da.

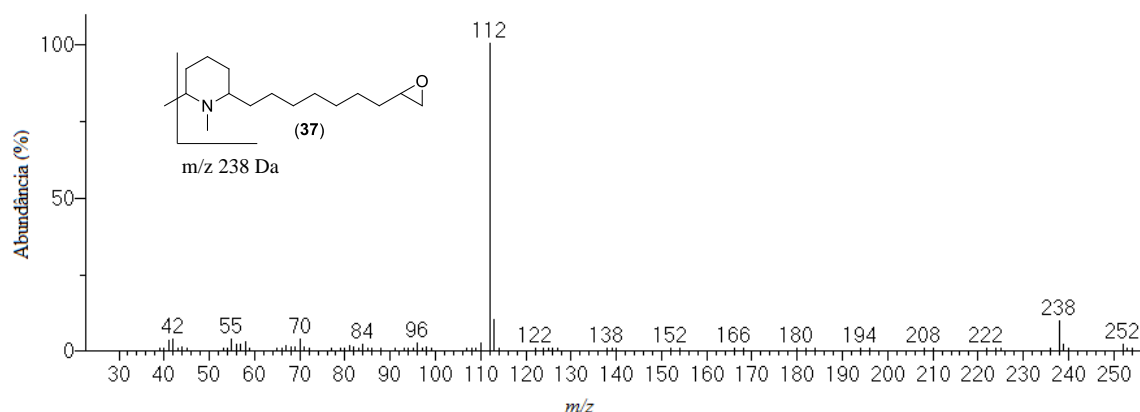


Figura 85: Espectro de massas do epóxido **37**

Para concluir a síntese da estrutura proposta para o composto **A**, foi feita a redução do epóxido **36** utilizando LiAlH_4 , sendo que ocorre a inserção de um hidreto no carbono terminal uma vez que este é mais eletrofílico, formando o álcool secundário **38**. Este composto foi purificado através de cromatografia, porém algumas impurezas coeluíram com o composto. No espectro de RMN de ^{13}C observa-se o carbono carbinólico com deslocamento em aproximadamente 68 ppm e em aproximadamente 64 ppm o carbono da posição 2 do anel piperidínico e o carbono 6 em 59,72 ppm (Figura 86).

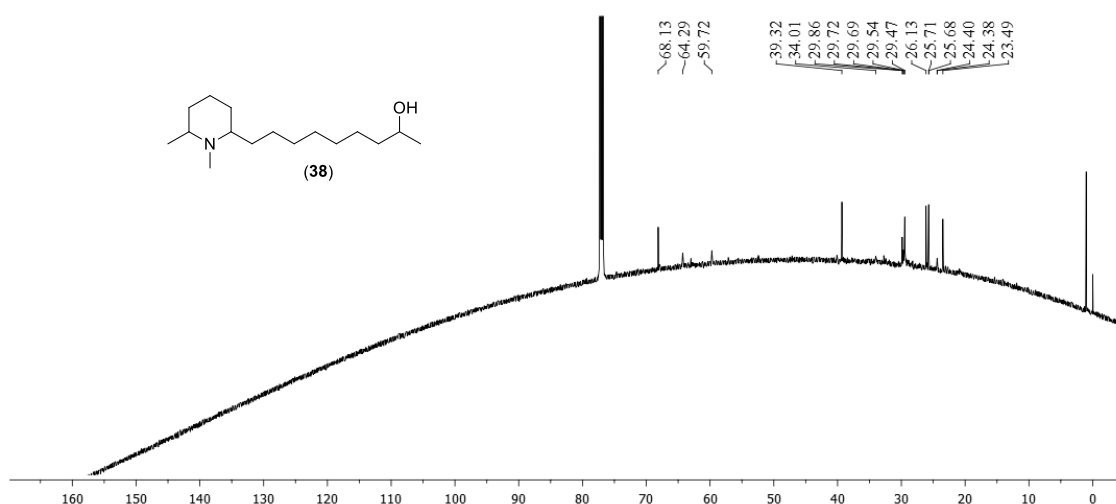


Figura 86: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz) do álcool secundário **38**

No espectro de RMN de ^1H (Figura 87) é possível observar o hidrogênio ligado ao carbono carbinólico que ocorre como um multipeto em 3,66-3,77 ppm. O sinal dos hidrogênios da metila ligada ao nitrogênio tem deslocamento de 2,21 ppm como um simpleto. Os hidrogênios ligados aos carbonos do anel piperidínico ligados ao nitrogênio ocorrem na forma de multipetos com deslocamento de 2,65-2,76 ppm para posição 6 e 2,33-2,44 ppm para posição 2.

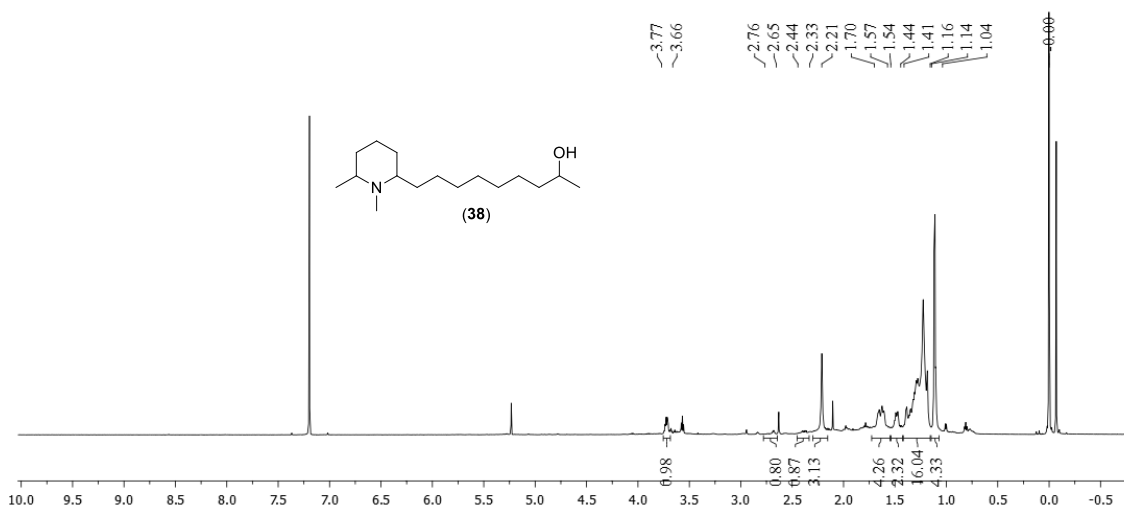


Figura 87: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) do álcool secundário **38**

Através de análise dos espectros de RMN de 2D do composto **38** foi possível observar as correlações esperadas. Na região de carbono carbinólico do espectro de HSQC é possível observar o hidrogênio que correlaciona com o carbono com deslocamento de aproximadamente 68 ppm (Figura 88).

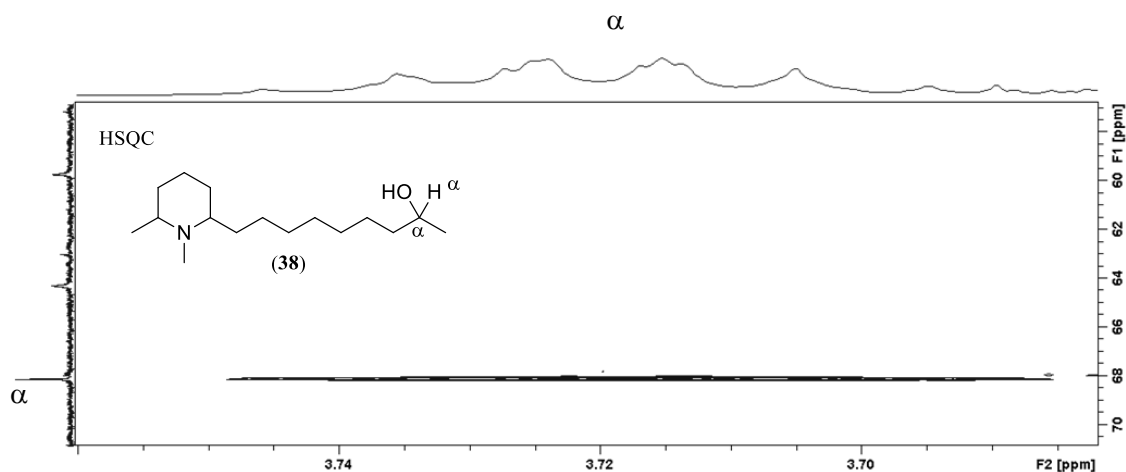


Figura 88: Expansão do espectro de HSQC (CDCl_3 , 600 MHz) do álcool secundário **38**, mostrando a correlação entre o carbono carbinólico e o respectivo hidrogênio ligado a ele

Na expansão do espectro de HMBC apresentada na Figura 89 é possível observar a correlação à longa distância dos hidrogênios da metila ligada ao nitrogênio com os carbonos do anel ligados ao nitrogênio também.

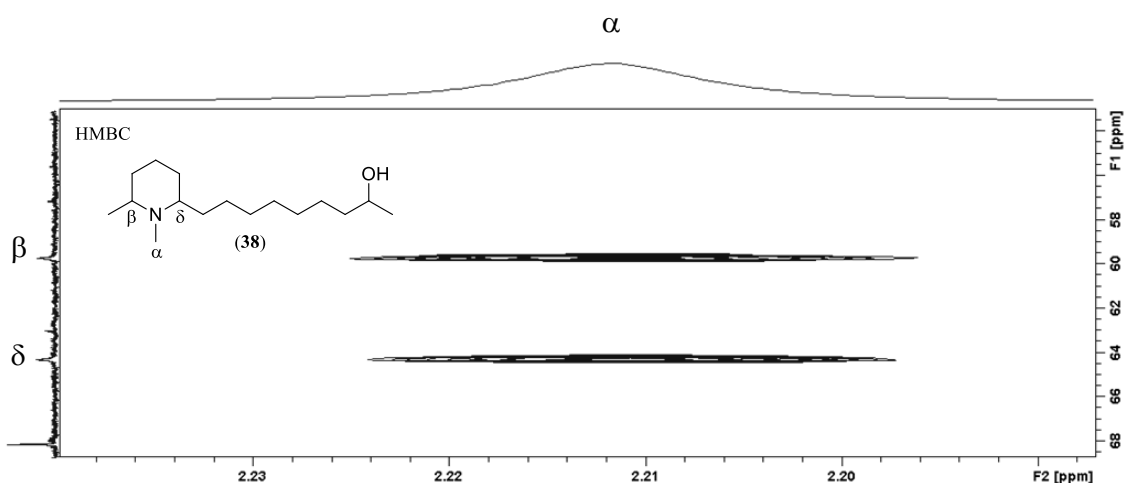


Figura 89: Expansão do espectro de HMBC (CDCl_3 , 600 MHz) do álcool secundário **38** mostrando a correlação à longa distância dos hidrogênios da metila ligada ao nitrogênio e os demais carbonos ligados a este átomo

Na Figura 90 está apresentada uma expansão do espectro de RMN de COSY do composto **38**, onde é possível observar a correlação entre os hidrogênios ligados aos carbonos do anel piperidínico que estão ligados ao nitrogênio.

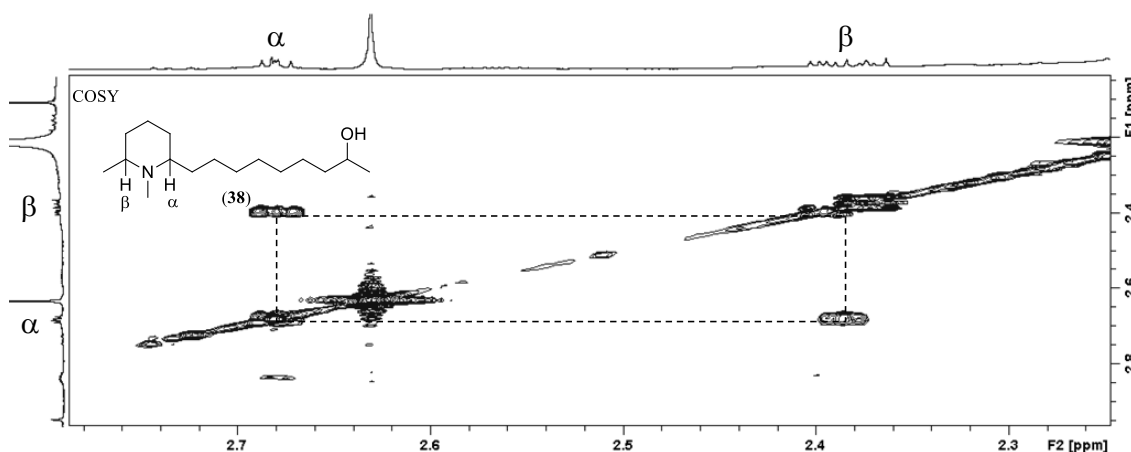


Figura 90: Expansão do espectro de COSY (CDCl_3 , 600 MHz) do álcool secundário **38** mostrando a correlação entre os hidrogênios ligados aos carbonos do anel conectados ao nitrogênio

No espectro de massas do composto sintético **38** (Figura 91) é possível observar os fragmentos originados pela α -clivagem característica para aminas com m/z 112 Da e m/z 240 Da. O do íon M^+-1 ocorre com m/z 254 Da. O fragmento característico para álcool secundário está presente no espectro, apesar de não estar marcado. Comparando o espectro de massas do álcool secundário sintético com o espectro do composto A presente nos extratos naturais, apresentado na Figura 91 também, é possível observar que estes são muito semelhantes, indicando que a estrutura do composto natural pode ser o 9-(1,6-dimetilpiperidin-2-ila)nonan-2-ol (**38**).

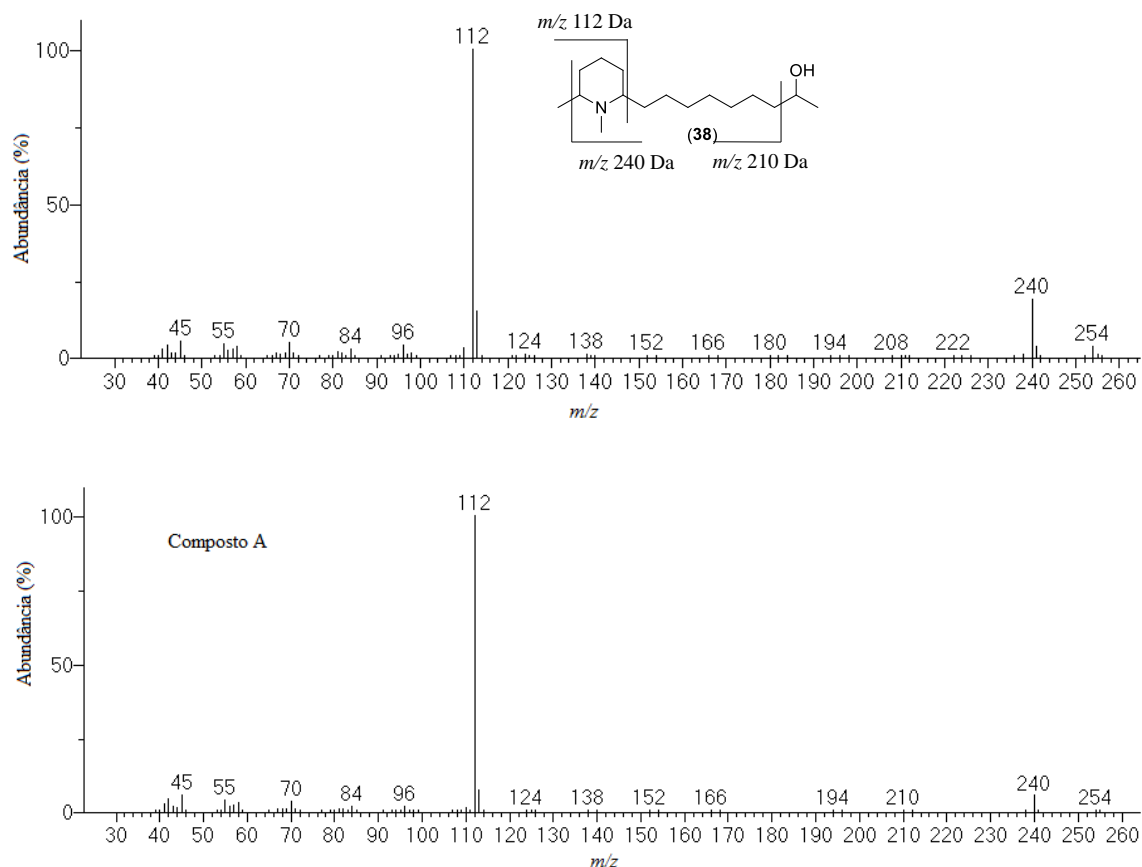


Figura 91: Espectro de massas do composto sintético **38** (superior) e do composto natural A presente nos extratos de pele de rãs da espécie *E. iberia* (inferior)

Compostos muito semelhantes (*Solenopsin A* e *B*) com as estruturas propostas (**36** e **38**) para os alcaloides naturais já foram identificados em formigas vermelhas do fogo da espécie *Solenopsis saevissima*, encontradas nos Estados Unidos (Figura 92). Estes compostos apresentaram alta atividade antibiótica e inseticida.

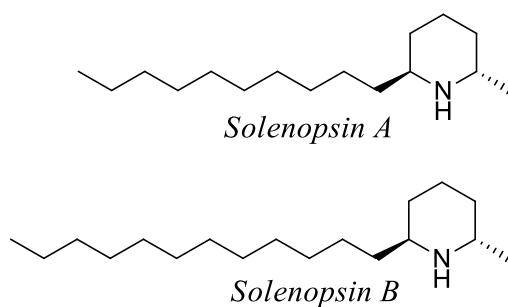


Figura 92: Compostos identificados em formigas da espécie *Solenopsis saevissima*

A presença destas estruturas semelhantes em formigas pode ser um indício de que estes alcaloides encontrados em *E. iberia* poderiam estar sendo capturados de sua dieta, uma vez que estudos do conteúdo estomacal desta espécie demonstraram que a espécie se alimenta de formigas. Os extratos naturais obtidos das peles de rãs que continham as estruturas desconhecidas degradaram, por isso ainda não é possível realizar novas análises de GC-MS e coinjeção com os compostos sintéticos. Acredita-se que as estruturas obtidas estão corretas uma vez que os espectros de massas são muito semelhantes com os dados dos compostos naturais, porém somente com a coinjeção pode-se afirmar com certeza se os alcaloides sintetizados estão corretos.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi possível determinar uma rota sintética para obtenção de estruturas intermediárias, o 9-bromo-nonen-1-eno e a *N*-ciclopentilidenociclohexanamina, que foram acopladas através de ânion de lítio.

Foi desenvolvida também uma metodologia satisfatória para construção do anel piperidínico através da modificação do método de rearranjo de Beckmann, sendo que as três etapas para obtenção do produto foram realizadas sem extração dos intermediários.

Foram obtidas as estruturas de dois alcaloides piperidínicos inéditos, o 9-(1,6-dimetilpiperidin-2-ila)nonano-1,2-diol e 9-(1,6-dimetilpiperidin-2-ila)nonano-2-ol, os quais apresentaram espectros de massas muito semelhantes com os compostos naturais presentes em extratos da pele de rãs da espécie *Eleutherodactylus iberia*.

Devido ao fato dos extratos naturais que continham os compostos estudados terem decomposto, é necessário a obtenção de novos extratos para realização de coinjeção dos compostos sintéticos com os naturais, pois somente assim poderá ser comprovado que as estruturas sintetizadas estão corretas.

9. CONCLUSÃO GERAL

A natureza emprega estratégias aparentemente infindáveis para produzir moléculas complexas. A compreensão destas maneiras pode nos levar ao desenvolvimento de novas metodologias e auxiliar na evolução da ciência. Neste trabalho o estudo dos compostos naturais extraídos de diferentes classes de organismos nos possibilitou o desenvolvimento de rotas para obtenção destas moléculas de maneira sintética. A síntese destes compostos são uma alavanca para compreender a função que estas substâncias desempenham no organismo vivo.

O desenvolvimento de cada capítulo teve suas particularidades devido aos diferentes objetivos visados em cada um, porém em ambos a cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas, bem como a aplicação da ressonância magnética nuclear foram essenciais para o desenvolvimento e identificação dos compostos.

A estereoquímica tem papel fundamental na atratividade e na bioatividade dos produtos naturais. Por isso no primeiro capítulo buscou-se a compreensão dos possíveis caminhos biossintéticos que poderiam estar envolvidos na síntese do éster natural no organismo. Estudos ainda serão realizados para que seja possível determinar qual a estereoquímica absoluta do composto produzido naturalmente.

A identificação dos compostos utilizados pelas rãs minituarizadas nos auxiliam muito na taxonomia destes animais bem como para compreender os processos evolutivos que são regidos pela natureza. Os alcaloides encontrados nas rãs da espécie *E. iberia* que foram foco do segundo capítulo desta tese, indicam que esta espécie captura estes compostos de sua dieta, para utilização como proteção contra fungos e bactérias em sua pele.

10. MATERIAIS E METODOLOGIAS

10.1 Generalidades

As análises em CG-EM foram realizadas em um espectrômetro Shimadzu QP2010 Plus, operando com modo de ionização por impacto de elétrons a 70eV, acoplado à um cromatógrafo de fase gasosa Shimadzu CG-2010. As amostras foram eluídas em uma coluna capilar RTX-5 (30m X 0,25mm d.i. X 0,25µm de espessura de filme; Restek Chromatography Products, EUA), sob um fluxo de 1mL.min⁻¹. A temperatura inicial da coluna foi de 50 °C, mantida por um minuto. Após esse tempo, a temperatura sofreu acréscimos de 7 °C/min até alcançar 250 °C, mantendo-se nesse valor por 5 minutos.

As análises de RMN de ¹H e de ¹³C foram realizadas em um espectrômetro Bruker ARX-200[®] (DQ-UFPR), operando a 200 e 50 MHz respectivamente, ou Bruker DPX-300 (Institut für Organische Chemie, TU-Braunschweig), operando a 300 (¹H) e 75 MHz (¹³C). Os deslocamentos químicos (δ) estão expressos em ppm (partes por milhão), tendo como referência interna o tetrametilsilano (TMS) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). Utilizou-se clorofórmio deuterado como solvente. As análises de infravermelho foram realizadas em um espectrômetro Bruker Tensor 27 (Diamante-ATR).

Os reagentes e solventes utilizados nas reações foram tratados, quando necessário, seguindo-se métodos descritos na literatura^[133]. Os solventes utilizados nas reações foram evaporados em um evaporador rotatório IKA, modelo RV 10 Basic, operando à pressão reduzida.

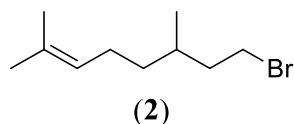
As reações foram monitoradas via análise cromatográfica em camada delgada. Nas placas de vidro (2 cm x 5 cm) utilizadas para CCD, utilizou-se sílica gel 60G (Sigma-Aldrich, St. Louis, Missouri, EUA). Revelou-se as placas cromatográficas em iodo molecular em recipientes de vidro e em solução 1% vanilina, 10% H₂SO₄, em etanol, seguida de aquecimento. Nas separações feitas por cromatografia em coluna, utilizou-se sílica flash 230-400 mesh ASTM Merck[®]. Os procedimentos relatados são referentes aos melhores resultados obtidos com relação à metodologia e rendimentos

Método de preparo do Li_2CuCl_4

À um balão previamente seco por 12 horas à 200°C , equipado com agitação magnética, adicionou-se cloreto de lítio (8 mmol, 0,340g). O sistema foi submetido à vácuo mecânico e foi aquecido a 120°C durante 3 horas. Após este período resfriou-se o sistema à temperatura ambiente e a pressão equalizada pela introdução de argônio. Ao balão adicionou-se cloreto de cobre II anidro (4 mmol, 0,536 g) e o balão foi submetido ao vácuo por mais 2 horas. A pressão foi equalizada com argônio e THF anidro (40 mL) foi adicionado e o sistema foi agitado por mais 1 hora. Esta solução foi armazenada sob atmosfera de argônio à temperatura ambiente.

10.2 Metodologias do Capítulo I

10.2.1 Método de preparo do (6*R*) ou (6*S*)-8-bromo-2,6-dimetiloct-2-eno (2):^[134]



Sobre uma solução de (*R*) ou (*S*)-citronelol (2,32 mL, 12,8 mmol) e tetrabrometo de carbono (5,1 g, 15,36 mmol) em 38 mL de diclorometano, adicionou-se uma solução de trifenilfosfina (5,03 g, 19,2 mmol) em 13 mL de diclorometano. A reação permaneceu sob agitação magnética à temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido em evaporador rotatório e foi diretamente purificado por cromatografia flash utilizando hexano como fase móvel. O rendimento foi de 92% para isômero *S* e 93% para o *R*.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0,90 (d, $J=6,45$ Hz, 3H); 1,10-1,25 (m, 1H); 1,27-1,42 (m 1H); 1,57-1,76 (m 8H); 1,81-2,11 (m 3H); 3,34-3,51 (m 2H); 5.05-5,13 (m 1H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 131,39; 124,41; 39,97; 36,54; 31,99; 31,33; 25,68; 25,30; 18,83; 17,63;

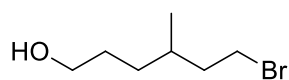
EM (70 eV) m/z (%): 220 (17); 218 (17); 164 (10); 162 (10); 150 (6); 148 (6); 109 (5); 97(15); 95 (9); 84 (6); 83 (67); 81 (12); 70 (15); 69 (100); 68 (7); 67 (20); 57 (12); 56 (17); 55 (47); 53 (12); 43 (5); 42 (5); 41 (47); 39 (14);

IV (v Max, cm^{-1}): 566; 647; 973; 1263; 1379; 1456; 1723; 2872; 2925; 2963; 3368

S-(2) - $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +5,55$ (C = 1 em CHCl_3)

R-(2) - $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -5,79$ (C = 1 em CHCl_3)

10.2.2 Método de preparo do (4*R*) ou (4*S*)-6-bromo-4-metilhexan-1-ol (3):^[135]



(3)

Em um balão de duas bocas, preparou-se uma solução do brometo (*R*) ou (*S*)-2 (2,52 g, 11,56 mmol) em diclorometano (129 mL) e metanol (86 mL), resfriou-se à -60°C. Em seguida, ozônio foi borbulhado ao meio reacional a um fluxo de 4 L/m, por aproximadamente 40 minutos até o aparecimento da coloração azul característica. O excesso de ozônio foi removido através de um fluxo de ar passado pelo meio reacional por 30 minutos a 0°C. Em seguida, adicionou-se NaBH₄ em pequenas porções por aproximadamente 1 hora. Após atingir a temperatura ambiente, o meio permaneceu sob agitação por mais 1 hora. Cuidadosamente, adicionou-se uma solução de NH₄Cl saturada, permanecendo sob agitação por 30 minutos. O solvente foi removido no evaporador rotatório, adicionou-se 100 mL de água e o meio foi extraído com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com brine, seca com Na₂SO₄ anidro e o solvente foi removido. O produto foi utilizado na próxima etapa sem purificação, obtendo-se um rendimento de 92% para isômero *S* e 96% para o *R*.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0,93 (d J=6,27 3H); 1,11-1,29 (m 1H); 1,32-1,77 (m 5H); 1,79-1,98 (m 2H); 3,36-3,53 (m 2H); 3,63 (t J=6,56 2H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 62,97; 39,80; 32,34; 31,99; 31,35; 29,90; 18,81;

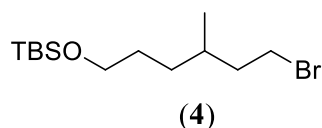
EM (70 eV) *m/z* (%): 178 (0,2); 176 (0,2); 161 (0,4); 150 (64); 148 (64); 109 (5); 107 (5); 97 (45); 95 (5); 83 (5); 81 (16); 70 (16); 69 (100); 68 (7); 67 (10); 57 (8); 56 (11); 55 (60); 53 (9); 43 (9); 42 (6); 41 (42); 39 (13);

IV (ν Max, cm⁻¹): 897; 1058; 1266; 1381; 1464; 2868; 2935; 2957; 3277;

S-(3) - [α]_D²⁵ = +7,42 (C = 1 em CHCl₃)

R-(3) - [α]_D²⁵ = -7,59 (C = 1 em CHCl₃)

10.2.3 Método de preparo do (4*R*) ou (4*S*)-(6-bromo-4-metilhexil)oxi (*tert*-butil)dimetilsilano (4) (Bloco A):^[136]



Um balão contendo uma mistura do álcool (*R*) ou (*S*)-**3** (840 mg, 4,3 mmol), trietilamina (1,1 mL, 5,8 mmol) e quantidade catalítica de DMAP em 26 mL de diclorometano anidro foi resfriado à 0°C, adicionou-se em seguida cloreto de *tert*-butildimetilsilano (774 mg, 5,16 mmol) em 3 porções com intervalos de 10 minutos. Após um período de 18 horas o meio reacional foi lavado com água e *brine*. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e o solvente foi removido em evaporador rotatório. O produto **4** foi purificado utilizando cromatografia flash, com fase móvel hexano e acetato de etila em uma proporção de 9,5:0,5 respectivamente, sendo obtido um rendimento de 89% para o isômero *S* e 88% para o *R*.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0,07 (s 6H); 0,87-0,95 (m 12H), 1,11-1,27 (m 1H) 1,31-1,45 (m 1H); 1,47-1,61 (m 2H); 1,65-1,78 (m 2H); 1,81-1,98 (m 1H); 3,36-3,51 (m 2H); 3.61 (t J=6,52 2H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 63,29; 39,96; 32,46; 31,97; 31,42; 30,04; 25,96; 18,93; 18,32; -5,28;

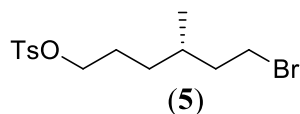
EM (70 eV) *m/z* (%): 251 (0,2); 169 (3); 167 (3); 139 (5); 137 (5); 101 (4); 98 (3); 97 (36); 89 (3); 75 (18); 73 (11); 69 (24); 61 (3); 59 (9); 58 (4); 57 (6); 56 (6); 55 (100);

IV (ν Max, cm⁻¹): 774; 833; 1096; 1253; 1467; 2857; 2889; 2930; 2954;

S-(4) - [α]_D²⁵ = +2,88 (C = 1 em CHCl₃)

R-(4) - [α]_D²⁵ = -3,01 (C = 1 em CHCl₃)

10.2.4 Método de preparo do (4*S*)-6-bromo-4-metilhexil-4-metilbenzenosulfonato (5):^[137]



O álcool (*S*)-**3** (1,86 g, 9,59 mmol) foi dissolvido em clorofórmio (7,5 mL) e resfriado em um banho de gelo. Adicionou-se piridina (1,5 mL, 19,2 mmol), seguida da

adição de cloreto de tosilato (2,74 g, 14,6 mmol) em pequenas porções com agitação constante. Após 1 hora, adicionou-se éter (40 mL) e água (8 mL). A fase orgânica foi lavada sucessivamente com solução saturada de CuSO₄, depois lavada com água, seca com Na₂SO₄ anidro e o solvente foi removido em evaporador rotatório. O rendimento para esta etapa foi de 88% e o produto foi purificado através de cromatografia flash, utilizando hexano e acetato de etila em uma proporção de 9:1 respectivamente.

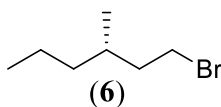
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 0,85 (d J=6,43 Hz 3H); 1,03-1,44 (m 2H); 1,51-1,91 (m 5H); 2,45 (s 3H); 3,25-3,44 (m 2H); 4,02 (t J=6,49 Hz 2H); 7,22-7,42 (m 2H); 7,69-7,84 (m 3H);

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 144,72; 132,99; 129,80; 127,75; 70,68; 39,51; 31,88; 31,70; 30,91; 26,15; 21,56; 18,54;

EM (70 eV) m/z (%): 240 (2); 193 (1); 178 (12); 176 (12); 175 (4); 174 (4); 173 (38); 172 (17); 157 (3); 156 (3); 155 (30); 150 (15); 148 (15); 135 (3); 109 (6); 108 (6); 107 (14); 98 (3); 97 (38); 96 (6); 95 (17); 93 (4); 92 (17); 91 (100); 90 (9); 89 (13); 81 (10); 79 (7); 77 (7); 70 (11); 69 (71); 68 (26); 67 (10); 66 (4); 65 (4); 63 (11); 62 (3); 57 (5); 56 (6); 55 (90); 53 (13); 52 (4); 51 (11); 50 (6);

IV (ν Max, cm⁻¹): 736; 818; 920; 967; 1101; 1178; 1191; 1356; 1456; 1601; 2855; 2876; 2929; 2962;

10.2.5 Método de preparo do (3S)-1-bromo-3-metilhexano (6) (Bloco B):^[75]



À uma solução do tosilato (S)-5 (1,5 g, 4,45 mmol) em 18 mL de éter etílico à 0°C, foi adicionado por um período de 1 hora, uma solução de LiAlH₄ (253 mg, 6,68 mmol) em 27 mL de éter etílico. Após um período de 30 minutos sob agitação, a mistura foi lavada com água, a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e o solvente removido no evaporador rotatório. O produto foi purificado através de cromatografia flash utilizando hexano e acetato de etila como fase móvel em uma proporção de 9:1 respectivamente. O rendimento foi de 76%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0,84-0,95 (m 6H); 1,07-1,39 (m 4H); 1,58-1,72 (m 2H); 1,78-1,95 (m 1H); 3,33-3,53 (m 2H)

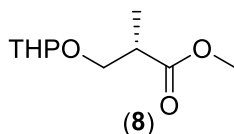
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 40,05; 38,74; 32,20; 31,37; 19,89; 18,91; 14,25;

EM (70 eV) *m/z* (%): 180 (2); 178 (2); 151 (28); 149 (28); 137 (3); 135 (3); 109 (4); 107 (4); 99 (5); 98 (11); 83 (7); 72 (8); 71 (100); 70 (34); 69 (35); 67 (3); 57 (51); 56 (25); 55 (76); 53 (10); 51 (4); 44 (5); 43 (92); 42 (15); 41 (58); 40 (11); 39 (28);

IV (ν Max, cm⁻¹): 648; 1379; 1461; 1782; 2871; 2927; 2958;

***S*-(6) - [α]_D²⁵ = +1,42 (C = 1 em CHCl₃)**

10.2.6 Método de preparo do (2*S*)-2-metil-3-(tetraidro-2*H*-piran-2-iloxi)-propanoato de metila (8):^[138]



À uma solução agitada do (*S*)-3-hidróxi-2-metilpropanoato de metila (1,145 g, 5,48 mmol) em diclorometano seco (5,4 mL), foi adicionado dihidropirano (0,59 mL, 6,44 mmol) e alguns cristais de ácido *p*-toluenossulfônico. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas e então lavada com *brine*. A fase orgânica foi separada, seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada no evaporador rotatório. O produto foi utilizado na próxima etapa sem purificação. O rendimento foi de 95%.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 1,20 (dd J=7,0 Hz J=1,5 Hz 3H); 1,46-1,90 (m 6H);

2,79 (m 1H); 3,40-3,69 (m 2H); 3,71 (s 3H); 3,73-3,99 (m 2H); 4,56-4,69 (m 1H);

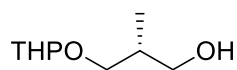
¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 175,34; 99,01; 98,41; 69,32; 68,91; 62,12; 61,81; 51,63; 40,22; 40,03; 30,56; 30,47; 25,43; 19,31; 19,18; 14,03;

EM *m/z* (%): 40 (2); 41 (27); 42 (6); 43 (13); 44 (2); 45 (2); 53 (1); 54 (1); 55 (14); 56 (17); 57 (17); 58 (1); 59 (28); 67 (14); 68 (1); 69 (18); 70 (1); 73 (7); 74 (1); 83 (5); 84 (11); 85 (100); 86 (6); 87 (6); 88 (4); 100 (4); 101 (59); 102 (5); 115 (13); 119 (1); 129 (3); 147 (1); 184 (1); 201 (1);

IV (ν Max, cm⁻¹): 906; 974; 1035; 1126; 1205; 1365; 1460; 1741; 2881; 2947;

[α]_D²⁵ = +7,21 (C = 1 em CHCl₃)

10.2.7 Método de preparo do (2*R*)-2-metil-3-(tetraidro-2*H*-piran-iloxi)propan-1-ol (9);^[139]



(9)

Uma solução do éster **8** (0,17g, 0,84 mmol) em THF seco (3,4 mL) foi adicionada lentamente à uma suspensão de LiAlH₄ (0,063g, 1,68 mmol) em THF seco (6 mL) à 0 °C. A mistura foi agitada durante 5 horas à temperatura ambiente, depois desse período foi resfriada à 0° C novamente e hidrolisada com uma solução de NaOH (15%, 1 mL) e extraída com acetato de etila. As fases orgânicas foram agrupadas, lavadas com água, secas com Na₂SO₄ e o solvente foi removido no evaporador rotatório. O produto foi utilizado na próxima etapa sem purificação, sendo que o rendimento obtido foi de 92%.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 0,93 (d J=6,93 3H); 1,40-1,92 (m 7H); 3,16 (s 1H); 3,30-3,96 (m 6H); 4,50-4,66 (m 1H);

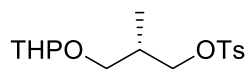
¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 98,98; 98,77; 71,15; 71,10; 66,23; 66,16; 62,11; 35,59; 35,37; 30,34; 25,11; 19,34; 13,45; 13,34;

EM (70 eV) *m/z* (%): 173 (2); 156 (0,1); 144 (2); 126 (0,3); 115 (2); 101 (37); 86 (6); 85 (100); 84 (29); 83 (11); 73 (14); 72 (7); 69 (4); 67 (11); 57 (25); 56 (30); 55 (46); 54 (6); 53 (5); 44 (4); 43 (16); 42 (19); 41 (27); 40 (3); 39 (13);

[α]_D²⁵ = +6,17 (C = 1 em CHCl₃)

IV (ν Max, cm⁻¹): 1037; 1129; 1356; 1454; 2874; 2947; 3311;

10.2.8 Método de preparo do 4-metilbenzenossulfonato de (2*S*)-2-metil-3-(tetraidro-2*H*-piran-2-iloxi)propila (10) (Bloco C):



(10)

Foi preparado de maneira análoga à descrita no procedimento 3.2.4. O produto foi purificado através de cromatografia flash utilizando como fase móvel hexano e acetato de etila em uma proporção de 8:2 respectivamente. O rendimento obtido foi de 85%.

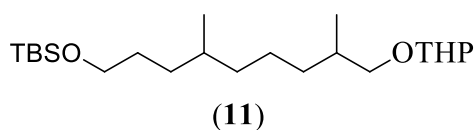
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0,94 (dd J=6,94 J=1,81 3H); 1,39-1,82 (m 6H); 2,02-2,17 (m 1H); 2,45 (s 3H); 3,16-3,30 (m 1H); 3,41-3,52 (m 1H); 3,54-3,65 (m 1H); 3,67-3,81 (m 1H); 3,90-4,17 (m 2H); 4,41-4,50 (m 1H); 7,31-7,37 (m 2H); 7,76-7,83 (m 2H);
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 144,60; 133,07; 129,75; 127,91; 99,11; 98,58; 72,22; 72,18; 68,39; 67,94; 62,16; 61,95; 33,61; 33,46; 30,42; 30,40; 25,37; 21,60; 19,39; 19,25; 13,65; 13,57;

EM (70 eV) m/z (%): 227 (2); 203 (1); 174 (5); 173 (45); 172 (17); 156 (4); 155 (28); 108 (5); 107 (9); 101 (51); 92 (17); 91 (94); 89 (10); 86 (6); 85 (100); 84 (46); 83 (10); 79 (4); 77 (6); 73 (7); 72 (25); 71 (11); 69 (5); 67 (11); 66 (3); 65 (42); 63 (9); 57 (32); 56 (24); 55 (85); 54 (14); 53 (9); 52 (3); 51 (9); 50 (6);

IV (ν Max, cm⁻¹): 664; 811; 966; 1174; 1357; 1598; 2874; 2942

[α]_D²⁵ = +5,92 (C = 1 em CHCl₃)

10.2.9 Método de preparo do (4*S*,8*R*) ou (4*R*,8*R*)-4,8-dimetil-9-(tetraidro-2*H*-piran-2-iloxi)-noniloxi-*terc*-butildimetilsilano (11):



Preparou-se inicialmente o reagente de Grignard, a partir da reação do brometo (*S*)-**4** (1 g, 3,24 mmol) com o magnésio (87 mg, 3,56 mmol, previamente seco e ativado com iodo) em THF anidro (4,9 mL) sob atmosfera de argônio, sendo que o meio reacional ficou sob agitação por 30 minutos após o término da adição do brometo sobre o metal. Separadamente, preparou-se uma solução do tosilato **10** (165 mg, 0,5 mmol) em 0,9 mL de THF anidro, a qual resfriou-se à -78°C. Após um período de 30 minutos foi adicionada uma solução de tetraclorocuprato de lítio (3%, 0,25 mL de uma solução 0,1 mol/L) e essa mistura permaneceu sob agitação por 15 minutos à -78°C. Com auxílio de uma seringa, lentamente adicionou-se sobre essa mistura o reagente de Grignard previamente preparado, durante cerca de 30 minutos. Após o término da adição, o meio foi mantido por -78°C durante uma hora, depois desse período a reação atingiu temperatura ambiente e permaneceu sob agitação durante 12 horas. Ao meio reacional foi adicionado cuidadosamente uma solução de NH₄Cl saturada e a reação foi extraída com acetato de etila. As fases orgânicas foram agrupadas, lavadas com *brine*, secas com Na₂SO₄ e o solvente foi removido no evaporador rotatório. O produto foi purificado utilizando

cromatografia flash com fase móvel hexano e acetato de etila na proporção de 9,5:0,5, sendo obtido 70% de rendimento para o isômero (4*R*,8*R*) e 71% para (4*S*,8*R*).

EM (70 eV) *m/z* (%): 285 (0,1); 329 (0,4); 309 (3); 277 (0,5); 245 (3); 243 (8); 227 (9); 215 (6); 161 (7); 160 (15); 159 (100); 157 (4); 153 (4); 151 (4); 143 (5); 141 (7); 129 (7); 115 (13); 113 (4); 111 (20); 109 (12); 105 (10); 103 (4); 102 (4); 101 (25); 99 (10); 98 (7); 97 (69); 95 (26); 93 (4); 89 (15); 87 (4); 86 (7); 85 (97); 84 (16); 83 (50); 82 (5); 81 (15); 77 (8); 76 (7); 75 (83); 73 (32); 71 (12); 70 (6); 69 (66); 67 (17); 61 (7); 59 (15); 58 (7); 57 (36); 56 (20); 55 (64); 54 (6); 53 (7); 47 (6); 45 (8); 43 (23); 42 (8); 41 (47); 40 (4); 39 (15);

IV (ν Max, cm⁻¹): 834; 1032; 1054; 1253; 1433; 2856; 2929;

4*R*,8*R*-(11)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 0,05 (s 6H); 0,80-1,03 (m 15H); 1,04-1,19 (m 3H); 1,23-1,63 (m 12H); 1,66-1,83 (m 3H); 3,05-3,32 (m 1H); 3,40-3,75 (m 4H) 3,78-4,00 (m 1H); 4,52-4,65 (m 1H)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 99,02; 98,75; 73,23; 73,06; 63,64; 62,12; 62,03; 37,24; 33,99; 33,44; 33,38; 33,02; 32,55; 30,72; 30,39; 25,96; 25,54; 24,33; 19,61; 18,33; 17,16; 17,07; -5,28;

[α]_D²⁵ = +1,34 (C = 1 em CHCl₃)

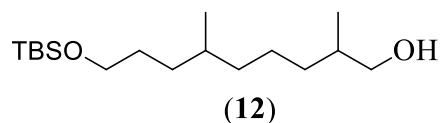
4*S*,8*R*-(11)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0,05 (s 6H); 0,79-0,97 (m 15H); 0,99-1,17 (m 3H); 1,19-1,64 (m 12H); 1,65-1,93 (m 3H); 3,08-3,28 (m 1H); 3,44-3,66 (m 4H) 3,81-3,92 (m 1H); 4,54-4,60 (m 1H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 99,05; 98,75; 73,19; 73,03; 63,66; 62,16; 62,05; 37,29; 37,27; 34,05; 34,00; 33,47; 33,40; 32,90; 32,89; 32,57; 32,55; 30,73; 30,38; 25,98; 25,55; 24,36; 24,35; 19,72; 19,60; 19,53; 18,36; 17,27; 17,17; -5,26;

[α]_D²⁵ = +7,36 (C = 1 em CHCl₃)

10.2.10 Método de preparo do (2*R*,6*S*) ou (2*R*,6*R*)-9-(*tert*-butildimetilsililo)-2,6-dimetilnonan-1-ol (12):



À uma solução do composto **11** (95 mg, 0,23 mmol) em éter etílico seco (2,7 mL) foi adicionado MgBr₂ anidro (131 mg, 0,71 mmol) à temperatura ambiente. Após agitação por 4 horas, água foi adicionada ao meio reacional e extraiu-se com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água e *brine*, seca com Na₂SO₄ e o solvente foi removido no evaporador rotatório. O composto **12** foi obtido com 87% de rendimento (2*R*,6*R*) e foi utilizado na próxima etapa sem purificação. Para o isômero (2*R*,6*S*) o rendimento foi de 90%.

EM *m/z* (%): 41 (21); 42 (2); 43 (17); 44 (1); 45 (5); 47 (4); 53 (1); 55 (76); 56 (6); 57 (27); 58 (4); 59 (9); 60 (1); 61 (4); 67 (9); 68 (2); 69 (100); 70 (6); 71 (19); 72 (2); 73 (22); 74 (3); 75 (69); 76 (5); 77 (5); 79 (1); 81 (13); 82 (2); 83 (64); 84 (5); 85 (6); 87 (2); 88 (1); 89 (9); 91 (1); 93 (5); 95 (22); 96 (2); 97 (88); 98 (7); 99 (4); 101 (9); 105 (14); 109 (7); 111 (17); 115 (5); 129 (2); 143 (2); 153 (2); 185 (1); 199 (1); 215 (1); 227 (1); 243 (1);

IV (ν Max, cm⁻¹): 1042; 1063; 1384; 1468; 2858; 2871; 2931; 3288;

2*R*,6*R*-(12)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 0,05 (s 6H); 0,80-1,00 (m 15H); 1,04-1,18 (m 2H); 1,21-1,43 (m 6H); 1,45-1,74 (m 4H); 3,33-3,51 (m 2H); 3,59 (t J=6,58 2H)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 68,34; 63,64; 37,21; 35,74; 33,40; 32,99; 32,52; 30,35; 25,96; 24,34; 19,61; 18,34; 16,53; -5,28;

[α]_D²⁵ = +5,27 (C = 1 em CHCl₃)

2*S*,6*R*-(12)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 0,03-0,16 (m 6H); 0,80-1,01 (m 15H); 1,04-1,22 (m 4H); 1,23-1,47 (m 6H); 1,49-1,70 (2H); 3,33-3,54 (m 2H); 3,59 (t J=6,59 2H)

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +6,46 \text{ (C = 1 em CHCl}_3\text{)}$$
C[C@H](C)[C@@H](O[Si](C)(C)C(C)(C)C)CC[C@H](C)CO[S](=O)(=O)c1ccc(C)cc1

(13)

EM *m/z* (%): 41 (13); 42 (1); 43 (7); 45 (2); 47 (2); 55 (31); 56 (3); 57 (16); 58 (2); 59 (6); 61 (2); 65 (4); 67 (8); 68 (3); 69 (49); 70 (3); 71 (15); 73 (16); 74 (2); 75 (59); 76 (4); 77 (4); 79 (2); 81 (11); 82 (3); 83 (39); 84 (3); 85 (3); 87 (1); 89 (9); 90 (2); 91 (18); 92 (2); 95 (20); 96 (2); 97 (64); 109 (6); 111 (15); 112 (1); 113 (1); 115 (4); 129 (3); 143 (3); 149 (6); 151 (3); 153 (8); 155 (6); 185 (1); 227 (10); 228 (2); 229 (100); 230 (16); 231 (11); 247 (1); 271 (2); 287 (1);

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 0,1 (s 6H); 0,83-1,08 (m 15H); 1,11-1,40 (9H); 1,44-1,63 (m 3H); 2,50 (s 3H); 3,56-3,76 (m 2H); 3,81-4,08 (m 2H); 7,34-7,54 (m 2H); 7,79-8,03 (m 2H)

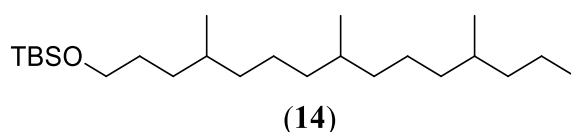
$$[\alpha]_D^{25} = -1,54 \text{ (C = 1 em CHCl}_3\text{)}$$

118

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 0,03-0,18 (m 6H); 0,76-0,98 (m 15H); 0,99-1,17 (m 4H); 1,21-1,40 (m 6H); 1,42-1,62 (m 2H); 2,44 (s 3H); 3,52-3,70 (m 2H); 3,74-3,97 (m 2H); 7,29-7,46 (m 2H); 7,73-7,89 (m 2H);

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 144,57; 133,23; 129,77; 127,85; 75,08; 63,55; 36,96; 32,93; 32,86; 32,80; 32,44; 30,32; 25,96; 23,95; 21,57; 19,60; 18,32; 16,44; -5,27;

10.2.12 Método de preparo do *terc*-butildimetil-(4*R*,8*R*,12*R*) ou *terc*-butildimetil-(4*S*,8*S*,12*S*) ou *terc*-butildimetil-(4*R*,8*R*,12*S*) ou *terc*-butildimetil-(4*R*,8*S*,12*S*)-4,8,12-trimetilpentadeciloxisilane (14):



Foi preparado de maneira análoga à descrita no procedimento 3.2.9, empregando o brometo (*S*)-**6** (400 mg, 2,22 mmol) e o tosilato **13** (67 mg, 0,22 mmol). O produto foi purificado através de cromatografia flash utilizando como fase móvel hexano. O rendimento foi de 70% para isômero (4*R*,8*R*,12*R*), 63% para (4*S*,8*S*,12*S*), 63% para (4*R*,8*R*,12*S*) e 65% para (4*R*,8*S*,12*S*).

EM *m/z* (%): 384 (1); 369 (2); 329 (7); 328 (29); 327 (100); 251 (4); 241 (3); 171 (4); 167 (6); 155 (4); 153 (9); 143 (5); 141 (6); 139 (18); 129 (4); 127 (8); 126 (5); 125 (47); 115 (11); 113 (12); 112 (8); 111 (87); 109 (7); 101 (16); 99 (23); 98 (9); 97 (99); 95 (12); 89 (20); 87 (3); 86 (3); 85 (46); 84 (6); 83 (60); 81 (11); 77 (4); 76 (7); 75 (88); 74 (4); 73 (32); 72 (4); 71 (54); 70 (6); 69 (52); 67 (6); 61 (6); 59 (9); 58 (5); 57 (55); 56 (7); 55 (32); 43 (45); 42 (3); 41 (19);

IV (ν Max, cm⁻¹): 777; 837; 940; 1099; 1252; 1379; 1467; 2858; 2896; 2928; 2957;

4*R*,8*S*,12*S*-(14)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 0,05 (s 6H); 0,79-0,94 (m 21H); 1,03-1,14 (m 4H); 1,18-1,38 (m 15H); 1,43-1,60 (m 4H); 3,59 (t J=6,59 2H)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 63,69; 39,43; 37,52; 37,47; 37,37; 34,69; 34,53; 33,07; 32,82; 32,61; 32,54; 31,59; 30,44; 25,99; 25,30; 24,47; 22,65; 20,69; 20,15; 19,71; 18,37; 14,39, -5,25;

$[\alpha]_D^{25} = +0,95$ (C = 1 em CHCl_3)

(4*S*,8*S*,12*S*)-(14)

$[\alpha]_D^{25} = +2,19$ (C = 1 em CHCl_3)

4*R*,8*R*,12*S*-(14)

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 0,05 (s 6H); 0,78-0,93 (m 21H); 1,00-1,17 (m 4H); 1,19-1,44 (m 15H); 1,46-1,62 (m 4H); 3,59 (t $J=6,59$ 2H);

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 63,70; 39,50; 37,49; 37,40; 37,37; 34,23; 32,96; 32,80; 32,61; 32,57; 32,50; 30,44; 30,41; 29,47; 25,99; 24,47; 20,15; 19,75; 19,73; 19,66; 19,23; 14,40, -5,24;

$[\alpha]_D^{25} = -1,66$ (C = 0,46 em CHCl_3)

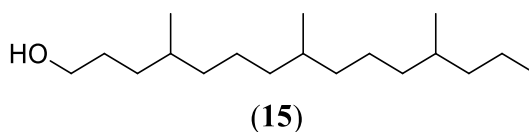
(4*R*,8*R*,12*R*)-(14)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0,05 (s 6H); 0,82-0,92 (m 19H); 0,98-1,19 (m H); 1,21-1,42 (m H); 1,44-1,61 (m H); 3,59 (t $J=6,72$ 2H);

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 63,70; 39,43; 37,43; 34,24; 32,96; 32,82; 32,62; 32,56; 32,53; 30,42; 29,47; 25,99; 24,47; 20,16; 19,78; 19,23; 18,38; 14,42; -5,25

$[\alpha]_D^{25} = -2,30$ (C = 1 em CHCl_3)

10.2.13 Método de preparo do (4*R*,8*R*,12*R*) ou (4*S*,8*S*,12*S*) ou (4*R*,8*R*,12*S*) ou (4*R*,8*S*,12*S*)-4,8,12-trimetilpentadecan-1-ol (15):



À uma solução do composto **14** (50,7 mg, 0,13 mmol) em 0,5 mL de THF anidro foi adicionada uma solução de Bu_4NF (0,19 mL, 0,019 mmol, solução 1 mol/L em THF seco) à temperatura ambiente. Após agitação por 4 horas, água foi adicionada ao meio reacional e extraiu-se com acetato de etila. As fases orgânicas agrupadas foram lavadas com solução saturada de NaHCO_3 e *brine*, secas com Na_2SO_4 e concentradas no evaporador rotatório. O composto foi purificado utilizando cromatografia flash utilizando como fase móvel hexano e acetato de etila em uma proporção de 9,5:0,5 respectivamente. O rendimento foi de 90% para o isômero (4*R*,8*R*,12*R*), 92% para (4*S*,8*S*,12*S*), 96% para (4*R*,8*R*,12*S*) e 90% para (4*R*,8*S*,12*S*).

EM (70 eV) m/z (%): 269 (1); 252 (1); 225 (3); 224 (14); 168 (3); 155 (5); 154 (22); 140 (9); 139 (20); 138 (3); 127 (5); 126 (20); 125 (14); 113 (5); 112 (11); 111 (38); 110 (5); 99 (10); 98 (25); 97 (49); 96 (7); 95 (9); 87 (7); 86 (4); 85 (51); 84 (57); 83 (57); 82 (8); 81 (9); 72 (3); 71 (56); 70 (49); 69 (100); 68 (8); 67 (10); 58 (3); 57 (73); 56 (43); 55 (73); 53 (4); 44 (4); 43 (71); 42 (11); 41 (51); 39 (5);

IV (ν Max, cm^{-1}): 737; 1063; 1381; 1466; 2846; 2859; 2872; 2928; 2962; 3278;

4*R*,8*S*,12*S*-(15)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ : 0,79-0,92 (m 12H); 1,00-1,19 (m 5H); 1,20-1,46 (m 15H); 1,48-1,65 (m 3H); 3,63 (t $J=6,72$ 2H);

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ : 63,48; 39,40; 37,49; 37,44; 37,34; 37,31; 33,02; 32,79; 32,64; 32,51; 30,38; 24,47; 24,43; 20,13; 19,71; 19,59; 14,39;

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +3,07$ ($C = 0,85$ em CHCl_3)

(4*S*,8*S*,12*S*) -(15)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0,71-0,88 (m 12H); 0,91-1,08 (m 6H); 1,10-1,37 (m 15H); 1,41-1,58 (m 3H); 3,56 (t $J=6,72$ 2H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 63,47; 39,38; 37,42; 37,39; 37,37; 37,32; 32,91; 32,79; 32,65; 32,49; 30,35; 24,44; 24,43; 20,13; 19,77; 19,70; 19,66; 14,40;

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +1,15$ ($C = 1$ em CHCl_3)

4*R*,8*R*,12*S*-(15)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0,79-0,93 (m 12H); 0,96-1,12 (m 6H); 1,18-1,37 (m 15H); 1,42-1,59 (m 3H); 3,63 (t $J=6,68$ 2H)

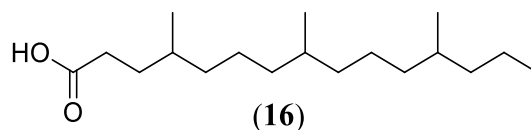
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 63,42; 39,48; 37,46; 37,37; 37,34; 32,93; 32,77; 32,66; 32,47; 30,36; 29,68; 24,43; 24,13; 20,15; 19,73; 19,65; 19,63; 14,38;

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -1,66$ ($C = 0,46$ em CHCl_3)

(4*R*,8*R*,12*R*)-(15)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -1,05$ ($C = 1$ em CHCl_3)

10.2.14 Método de preparo do ácido (4*R*,8*R*,12*R*) ou (4*S*,8*S*,12*S*) ou (4*R*,8*R*,12*S*) ou (4*R*,8*S*,12*S*)-4,8,12-trimetilpentadecanóico (16):



À uma solução do álcool **15** em acetona, foi adicionada uma solução de reagente de Jones até que a coloração laranja permanecesse à temperatura ambiente. Após um período de 20 minutos, água foi adicionada e a solução aquosa foi extraída com hexano. As fases orgânicas agrupadas foram secas com MgSO₄ e o solvente foi removido utilizando evaporador rotatório. O produto não necessitou de purificação. O rendimento foi de 95% para isômero (4*R*,8*R*,12*R*), 96% para (4*S*,8*S*,12*S*), 97% para (4*R*,8*R*,12*S*) e 96% para (4*R*,8*S*,12*S*).

EM (70 eV) *m/z* (%): 40 (2); 41 (48); 42 (11); 43 (100); 44 (3); 45.00 (4); 53 (4); 54 (2); 55 (66); 56 (20); 57 (92); 58 (4); 59 (6); 60 (11); 61 (2); 67 (6); 68 (4); 69 (46); 70 (16); 71 (77); 72 (5); 73 (62); 74 (4); 79 (2); 81 (8); 82 (3); 83 (29); 84 (9); 85 (64); 86 (4); 87 (9); 93 (3); 94 (2); 95 (8); 96 (4); 97 (27); 98 (5); 99 (31); 100 (3); 101 (14); 102 (1); 107 (3); 108 (1); 109 (5); 110 (4); 111 (18); 112 (16); 113 (22); 114 (5); 115 (6); 116 (1); 121 (2); 123 (2); 124 (1); 125 (7); 126 (2); 127 (18); 128 (2); 129 (3); 130 (1); 135 (9); 136 (1); 137 (1); 139 (4); 140 (1); 141 (16); 142 (2); 143 (27); 144 (4); 149 (3); 150 (1); 151 (1); 152 (1); 153 (14); 154 (2); 155 (11); 156 (1); 157 (8); 158 (1); 163 (2); 167 (1); 169 (6); 170 (1); 171 (5); 177 (1); 181 (1); 185 (4); 205 (2); 213 (8); 214 (1); 222 (2); 223 (3); 224 (1); 225 (3); 227 (17); 228 (3); 241 (1); 248 (1); 255 (1); 284 (6)

IV (ν Max, cm⁻¹): 949; 1214; 1287; 1378; 1462; 1710; 2857; 2870; 2924; 2957;

(4*R*,8*S*,12*S*)-(16)

[α]_D²⁵ = +1,61 (C = 0,92 em CHCl₃)

4*S*,8*S*,12*S* -(16)

[α]_D²⁵ = +5,86 (C = 0,77 em CHCl₃)

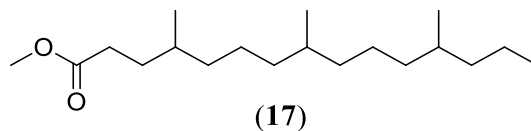
4*R*,8*R*,12*S*-(16)

[α]_D²⁵ = -2,57 (C = 0,80 em CHCl₃)

4*R*,8*R*,12*R*-(**16**)

$[\alpha]_D^{25} = -5,80$ ($C = 0,70$ em CHCl_3)

10.2.15 Método de preparo do ácido (4*R*,8*R*,12*R*) ou (4*S*,8*S*,12*S*) ou (4*R*,8*R*,12*S*) ou (4*R*,8*S*,12*S*)-4,8,12-trimetilpentadecanoato de metila (17**):**



À uma solução do ácido **16** foi adicionado $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Esta mistura foi agitada durante 14 horas à temperatura ambiente. Após este período foi adicionada uma solução de NaHCO_3 e a fase aquosa foi extraída com hexano. As fases orgânicas agrupadas foram lavadas com *brine* e seca com MgSO_4 . O solvente foi removido em evaporador rotatório e o produto não necessitou de purificação. O rendimento foi de 97% para isômero (4*R*,8*R*,12*R*), 96% para (4*S*,8*S*,12*S*), 95% para (4*R*,8*R*,12*S*) e 97% para (4*R*,8*S*,12*S*).

EM (70 eV) m/z (%): 41 (20); 42 (5); 43 (42); 44 (2); 53 (2); 55 (32); 56 (8); 57 (34); 58 (2); 59 (5); 67 (3); 68 (1); 69 (21); 70 (5); 71 (24); 72 (1); 73 (5); 74 (32); 75 (5); 81 (4); 82 (1); 83 (14); 84 (3); 85 (20); 86 (2); 87 (100); 88 (6); 93 (1); 95 (4); 96 (1); 97 (10); 98 (2); 99 (10); 101 (2); 107 (1); 109 (3); 110 (1); 111 (7); 112 (3); 113 (8); 115 (5); 123 (1); 125 (3); 126 (1); 127 (7); 128 (1); 129 (1); 135 (2); 139 (2); 141 (6); 153 (3); 155 (4); 157 (18); 158 (2); 169 (2); 171 (4); 185 (1); 199 (1); 225 (2); 227 (4); 241 (12); 242 (2); 267 (1); 269 (1); 298 (2);

IV (ν Max, cm^{-1}): 1713; 1196; 1379; 1435; 1463; 1743; 2847; 2860; 2873; 2929; 2957;

(4*R*,8*S*,12*S*)-(17)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0,77-0,91 (m 12H); 1,01-1,14 (m 4H); 1,18-1,49 (m 16H); 1,58-1,73 (m 1H); 2,21-2,40 (m 2H); 3,66 (s 3H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 174,67; 51,52; 39,50; 37,59; 37,53; 37,37; 37,08; 32,87; 32,54; 32,31; 32,05; 29,79; 24,57; 24,42; 20,23; 19,80; 19,34; 19,26; 14,49;

$[\alpha]_D^{25} = +1,39$ ($C = 0,82$ em CHCl_3)

4*S*,8*S*,12*S* -(17)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0,78-0,93 (m 12H); 1,01-1,12 (m 4H); 1,19-1,47 (m 16H); 1,63-1,72 (m 1H); 2,23-2,38 (m 2H); 3,66 (s 3H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 174,57; 51,44; 39,41; 37,43; 37,41; 37,32; 37,02; 32,79; 32,51; 32,46; 31,92; 29,70; 24,46; 24,34; 20,14; 19,77; 19,71; 19,30; 14,39;

[α]_D²⁵ = +1,37 (C = 0,57 em CHCl₃)

4*R*,8*R*,12*S*-(17)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0,77-0,90 (m 12H); 1,01-1,13 (m 4H); 1,19-1,51 (m 16H); 1,60-1,74 (m 1H); 2,21-2,38 (m 2H); 3,66 (s 3H);

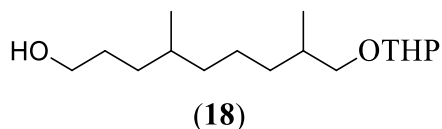
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 174,62; 51,48; 39,47; 37,51; 37,52; 37,34; 37,00; 32,81; 32,54; 32,45; 32,01; 29,77; 24,53; 24,38; 20,21; 19,82; 19,45; 19,24; 14,45;

[α]_D²⁵ = -2,05 (C = 0,57 em CHCl₃)

(4*R*,8*R*,12*R*)-(17)

[α]_D²⁵ = -1,43 (C = 0,57 em CHCl₃)

10.2.16 Método de preparo do (4*S*,8*R*) ou (4*R*,8*R*)-4,8-dimetil-9-(tetraidro-2*H*-piran-2-iloxi)-nonan-1-ol (18):



Foi preparado de maneira análoga à descrita no procedimento 3.2.13, empregando o composto **11**. O produto foi purificado através de cromatografia flash utilizando como fase móvel hexano e acetato de etila na proporção de 9:1. O rendimento obtido foi de 90% para o isômero (4*R*,8*R*) e 89% para (4*S*,8*R*).

IV (ν Max, cm⁻¹): 1026; 1060; 1120; 1459; 2868; 2927; 3396

EM (70 eV) m/z (%): 199 (1); 187 (1); 171 (1); 153 (1); 142 (1); 123 (1); 111 (3); 101 (10); 97 (11); 95 (3); 86 (5); 85 (100); 84 (15); 83 (13); 81 (4); 71 (4); 70 (3); 69 (29); 68 (4); 67 (12); 57 (20); 56 (19); 55 (45); 53 (5);

4*R*,8*R*-(18)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 0,71-0,91 (m 6H); 0,95-1,35 (m 9H); 1,40-1,88 (m 9H); 2,98-3,22 (m 1H); 3,33-3,60 (m 4H); 3,69-3,86 (m 1H); 4,43-4,58 (m 1H)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 98,94; 98,66; 73,16; 72,97; 62,98; 62,03; 61,93; 37,11; 33,87; 33,31; 33,26; 32,96; 32,50; 30,61; 30,20; 25,44; 24,23; 19,50; 19,45; 19,39; 17,11; 17,01;

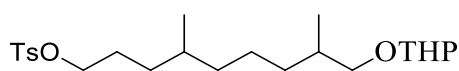
4*S*,8*R*-(18)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0,82-0,98 (m 6H); 1,06-1,46 (m 9H); 1,47-1,91 (m 9H); 3,07-3,31 (m 1H); 3,44-3,65 (m 4H); 3,80-3,93 (m 1H); 4,52-4,61 (m 1H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 98,97; 98,66; 73,09; 72,92; 63,16; 62,09; 61,96; 37,15; 33,95; 33,89; 33,35; 33,28; 32,82; 32,53; 30,62; 30,23; 25,44; 24,24; 24,19; 19,57; 19,49; 19,41; 17,20; 17,09;

[α]_D²⁵ = -5,14 (C = 1 em CHCl₃)

10.2.17 Método de preparo do (4*S*,8*R*) ou (4*R*,8*R*)-4,8-dimetil-9-(tetraidro-2*H*-piran-2-iloxi)-nonil-4-metilbenzenosulfonato (19):



(19)

Foi preparado de maneira análoga à descrita no procedimento 3.2.4, empregando o composto **18**. O produto foi purificado através de cromatografia flash utilizando como fase móvel hexano e acetato de etila em uma proporção de 8:1. O rendimento obtido foi de 89% para o isômero (4*R*,8*R*) e 90% para (4*S*,8*R*).

EM (70 eV) *m/z* (%): 396 (1); 368 (1); 342 (2); 315 (1); 294 (1); 271 (1); 252 (6); 208 (7); 185 (1); 173 (16); 172 (11); 155 (12); 153 (14); 152 (8); 141 (4); 140 (6); 137 (4); 133 (3); 124 (4); 123 (8); 111 (17); 110 (7); 109 (16); 108 (6); 107 (10); 101 (12); 98 (6); 97 (47); 96 (13); 95 (24); 93 (4); 92 (7); 91 (52); 90 (4); 89 (6); 86 (7); 85 (100); 84 (62); 83 (37); 82 (19); 81 (25); 80 (4); 79 (8); 77 (7); 71 (12); 70 (9); 69 (63); 68 (17); 67 (29); 66 (3); 65 (18); 63 (5); 58 (3); 57 (19); 56 (21); 55 (66); 54 (9); 53 (11); 51 (7); 50 (4); 43 (18); 42 (9); 41 (57); 40 (5); 39 (27); 38 (4);

IV (ν Max, cm⁻¹): 662; 1030; 1175; 1359; 2870; 2927;

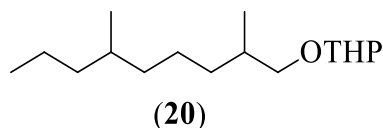
4*S*,8*R*-(19)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0,77-0,84 (m 3H); 0,87-0,96 (m 3H); 1,04-1,38 (m 9H); 1,48-1,86 (m 9H); 2,45 (s 3H); 3,09-3,27 (m 1H); 3,44-3,65 (m 2H); 3,80-3,91 (m 1H); 3,97-4,05 (t J=6,61 2H); 4,52-4,60 (m 1H); 7,31-7,38 (m 2H); 7,76-7,83 (m 2H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 144,59; 133,27; 129,77; 127,86; 99,10; 98,81; 73,14; 72,98; 71,05; 62,24; 62,13; 37,03; 37,01; 33,96; 33,92; 33,42; 33,35; 32,43; 32,27; 32,25; 30,72; 26,45; 25,52; 24,26; 24,24; 21,61; 19,63; 19,56; 19,39; 17,24; 17,14;

[α]_D²⁵ = +7,24 (C = 1 em CHCl₃)

10.2.18 Método de preparo do (2*R*,6*R*) ou (2*R*,6*S*)-(2,6-dimetil-noniloxi)-tetraidro-2*H*-pirano (20):



Foi preparado de maneira análoga à descrita no procedimento 3.2.7, empregando o composto **19**. O produto foi purificado através de cromatografia flash utilizando como fase móvel hexano. O rendimento obtido foi de 95% para o isômero (2*R*,6*S*) e 96% para (2*R*,6*R*).

EM (70 eV) *m/z* (%): 198 (1); 183 (1); 154 (1); 115 (2); 101 (4); 99 (2); 86 (6); 85 (100); 84 (14); 83 (3); 71 (13); 70 (3); 69 (7); 68 (2); 67 (7); 58 (3); 57 (33); 56 (20); 55 (22); 53 (2);

IV (ν Max, cm⁻¹): 817; 968; 1099; 1180; 1190; 1358; 1469; 1603; 2858; 2874; 2929; 2968;

2*R*,6*S*-(20)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 0,78-0,99 (m 9H); 1,01-1,45 (m 11H); 1,49-1,97 (m 7H); 3,05-3,33 (m 1H); 3,40-3,71 (m 2H); 3,77-3,98 (m 1H); 4,50-4,67 (m 1H)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 99,01; 98,73; 73,22; 73,05; 62,10; 62,00; 39,43; 37,28; 34,00; 33,42; 33,37; 32,41; 30,71; 25,53; 24,32; 20,10; 19,57; 17,17; 17,08; 14,33

[α]_D²⁵ = +2,19 (C = 1 em CHCl₃)

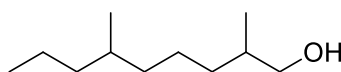
2*R*,6*R*-(20)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0,73-0,96 (m 9H); 1,00-1,15 (m 3H); 1,18-1,45 (m 8H); 1,50-1,95 (m 7H); 3,03-3,33 (m 1H); 3,40-3,70 (m 2H); 3,75-4,00 (m 1H); 4,47-4,67 (m 1H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 99,04; 98,74; 73,20; 73,02; 62,14; 62,03; 39,34; 39,33; 37,34; 37,33; 34,07; 34,03; 33,46; 33,39; 32,46; 32,45; 30,72; 25,54; 24,37; 24,34; 20,10; 19,67; 19,59; 19,52; 17,28; 17,18; 14,38;

[α]_D²⁵ = +2,31 (C = 1 em CHCl₃)

10.2.19 Método de preparo do (2*R*,6*R*) ou (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-nonan-1-ol (21):



(21)

À uma solução do composto **20** (66 mg, 0,26mmol) em metanol (1 mL), foi adicionado quantidade catalítica de *p*-TSA e a evolução da reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada. Após 4 horas, o solvente foi evaporado e o meio foi diluído com acetato de etila, lavado com NaHCO₃ e *brine*, seco com Na₂SO₄ e o solvente evaporado. O álcool formado foi utilizado na próxima etapa sem purificação, sendo que o rendimento foi de 95% para o isômero (2*R*,6*S*) e 94% para (2*R*,6*R*).

EM (70 eV) *m/z* (%): 171 (1); 154 (2); 139 (2); 126 (5); 125 (2); 112 (18); 111 (86); 110 (10); 101 (2); 99 (5); 98 (12); 97 (28); 96 (2); 95 (5); 86 (3); 85 (49); 84 (71); 83 (32); 82 (9); 81 (5); 72 (3); 71 (53); 70 (69); 69 (100); 68 (7); 67 (10); 59 (5); 58 (6); 57 (61); 56 (56); 55 (75); 54 (4); 53 (7); 45 (6); 44 (4); 43 (83); 42 (19); 41 (63); 40 (4); 39 (17);

IV (ν Max, cm⁻¹): 738; 1036; 1378; 1462; 2870; 2925; 2956; 3335

2*R*,6*S*-(21)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 0,73-0,99 (m 8H); 1,01-1,17 (m 3H); 1,18-1,42 (m 8H); 1,50-1,78 (m 2H); 1,88 (s 1H); 3,30-3,61 (m 2H)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 68,36; 39,43; 37,27; 35,73; 33,42; 32,41; 24,34; 20,10; 19,55; 16,52; 14,34;

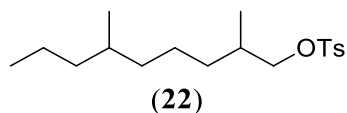
[α]_D²⁵ = +12,47 (C = 1 em CHCl₃)

2*R*,6*R*-(21)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0,79-0,96 (m 9H); 0,97-1,15 (m 3H); 1,17-1,45 (m 8H); 1,51-1,68 (m 2H); 3,40 (dd J₁=10,47 J₂=6,56 1H); 3,52 (dd J₁=10,47 J₂=5,73 1H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 68,36; 39,33; 37,33; 35,77; 33,47; 32,45; 24,38; 20,10; 19,66; 16,62; 14,38;

10.2.20 Método de preparo do (2*R*,6*R*) ou (2*R*,6*S*)-2,6-dimetilnonil-4-metilbenzenosulfonato (22):



Foi preparado de maneira análoga à descrita no procedimento 3.2.4, utilizando o álcool **21**. O produto foi purificado através de cromatografia flash utilizando como fase móvel hexano e acetato de etila em uma proporção de 9,5:0,5 respectivamente. O rendimento obtido foi de 83% para o isômero (2*R*,6*S*) e 85% para (2*R*,6*R*).

EM (70 eV) *m/z* (%): 327 (1); 283 (1); 255 (1); 228 (1); 207 (1); 185 (1); 175 (6); 174 (12); 173 (100); 172 (24); 171 (2); 157 (6); 156 (8); 155 (63); 154 (41); 153 (2); 139 (5); 126 (5); 125 (4); 113 (2); 112 (23); 111 (75); 110 (10); 109 (2); 108 (5); 107 (9); 105 (1); 99 (2); 98 (10); 97 (20); 96 (2); 95 (3); 93 (3); 92 (17); 91 (88); 90 (6); 89 (8); 85 (21); 84 (52); 83 (23); 82 (6); 81 (4); 79 (4); 77 (5); 71 (18); 70 (32); 69 (52); 68 (5); 67 (7); 65 (25); 63 (4); 57 (19); 56 (29); 55 (37); 53 (3); 43 (38); 42 (7); 41 (27); 39 (7);

IV (ν Max, cm⁻¹): 665; 961; 1174; 1360; 2870; 2927; 2966

2*R*,6*S*-(22)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0,81 (d J=6,53 3H); 0,84-0,91 (m 6H); 0,94-1,12 (m 3H); 1,15-1,36 (m 8H); 1,68-1,85 (m 1H); 2,45 (s 3H); 3,80 (dd J₁=9,33 J₂=6,45 1H); 3,89 (dd J₁=9,33 J₂=5,72 1H); 7,31-7,37 (m 2H); 7,76-7,82 (m 2H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 144,57; 133,20; 129,77; 127,89; 75,17; 39,35; 37,00; 32,93; 32,80; 32,35; 23,98; 21,62; 20,10; 19,52; 16,41; 14,37;

[α]_D²⁵ = -1,27 (C = 1 em CHCl₃)

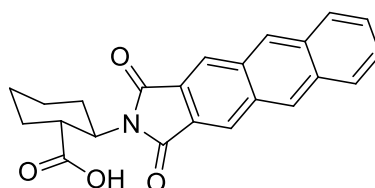
2*R*,6*R*-(22)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0,79 (d J=6,52 3H); 0,83-0,92 (m 7H); 0,93-1,12 (m 4H); 1,13-1,40 (m 9H); 1,69-1,84 (m 1H); 2,45 (s 3H); 3,80 (dd J₁=9,32 J₂=6,48 1H); 3,89 (dd J₁=9,32 J₂=5,70 1H); 7,31-7,38 (m 2H); 7,76-7,82 (m 2H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 144,56; 133,17; 129,75; 127,87; 75,10; 39,25; 37,01; 32,95; 32,79; 32,34; 23,96; 21,60; 20,06; 19,56; 16,47; 14,35;

[α]_D²⁵ = -3,46 (C = 1 em CHCl₃)

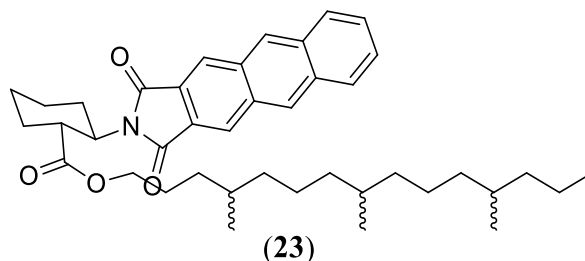
10.2.21 Método de preparo do ácido (1*R*,2*R*)-2-(2,3- antracenodicarboximido) ciclohexanocarboxílico (Reagente de Ohrui):^[93]



Reagente de Ohrui

À uma solução de anidrido antracenodicarboxílico (20 mg, 0,09 mmol) em tolueno (10 mL) foi adicionado ácido (1*R*,2*R*)-trans-2-aminociclohexanóico (16 mg, 0,09 mmol) em uma mistura de trietilamina (0,45 mL) e DMF (1 mL) e esta mistura foi refluxada por 10 horas. Após esse período a mistura foi resfriada à temperatura ambiente e adicionou-se acetato de etila (5 mL). A fase orgânica foi lavada sucessivamente com HCl (2 mol/L), seguido de brine, seca com MgSO₄ e o solvente foi removido no evaporador rotatório. Recristalização em tolueno e acetato de etila 1:1 forneceu cristais em forma de agulhas amarelas. O rendimento foi de 86%.

10.2.22 Método de obtenção do composto derivatizado 23:^[92]

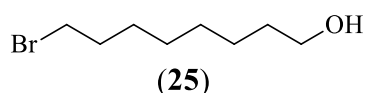


Em um vial adicionou-se 50 µL de uma solução do álcool racêmico 15 (1000 ppm), 100 µL de uma mistura de tolueno e acetonitrila 1:1, quantidade catalítica de DMAP, ácido (1*R*,2*R*)-2-(2,3- antracenodicarboximido) ciclohexanocarboxílico (0,5 mg) e EDC (1 mg). Esta mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. A

purificação foi feita através da aplicação de 50 µL dessa solução em uma placa de cromatografia em camada delgada (5 cm x 10 cm, Sílica gel 60 UV₂₅₄, Whatman – 4410 222) e foi eluída com uma mistura hexano e acetato de etila em uma proporção de 4:1. A porção da placa que continha a mancha de interesse ($R_f = 0,9$) foi coletada, empacotada em uma pipeta de Pasteur e foi eluída com uma mistura de acetato de etila e etanol na proporção de 4:1. O solvente foi evaporado sob um fluxo de ar e a amostra foi solubilizada em metanol para análise direta em CLAE.

10.3 Metodologias do Capítulo II

10.3.1 Método de preparo do 8-bromo-octan-1-ol (25):^{[140],[138]}



À uma solução agitada de 1,8-octanodiol (8,0 g 54,7 mmol) em tolueno (150 mL) foi adicionado HBr (7 mL solução aquosa 48%) à temperatura ambiente. A mistura foi refluxada durante 5 horas, utilizando Dean-Stark para remoção da água. A reação foi monitorada através de cromatografia em camada delgada e adicionou-se mais 0,5 mL de HBr uma vez que o diol ainda não havia sido consumido completamente e refluxou-se o meio por mais 3 horas. Após este período o meio foi resfriado até temperatura ambiente e a mistura foi lavada com solução saturada de NaHCO₃, água e *brine*. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente removido utilizando evaporador rotatório. O composto foi purificado através de cromatografia flash utilizando como fase móvel pentano e acetato de etila na proporção de 9:1 respectivamente. O rendimento foi de 91,5%.

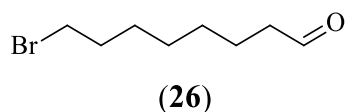
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,29-1,61 (m 11H); 1,79-1,92 (m 2H); 3,41 (t J=6,77 2H); 3,64 (tt J₁=6,60 J₂=0,87 2H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 62,91; 33,95; 32,73; 32,66; 29,17; 28,67; 28,04; 25,59;

EM m/z (%): 192 (1); 190 (1); 180 (1); 178 (1); 164 (32); 162 (32); 150 (31); 148 (31); 137 (12); 135 (12); 123 (2); 122 (2); 121 (2); 111 (9); 109 (7); 107 (7); 95 (5); 84 (6); 83 (58); 82 (24); 81 (15); 79 (2); 70 (10); 69 (98); 68 (34); 67 (29); 57 (12); 56 (19); 55 (100); 54 (11); 53 (9); 45 (3); 44 (4); 43 (19); 42 (17); 41 (64); 40 (4); 39 (21);

IV (ν Max, cm^{-1}): 561; 643; 724; 1054; 1222; 1245; 1436; 1461; 2855; 2928; 3331;

10.3.2 Método de preparo do 8-bromo-octanal (26):^[141]



Trietilamina (6,20 mL 44,37 mmol) foi adicionada à uma solução agitada de 8-bromo-octan-1-ol (25) (0,93 g 4,43 mmol) em DCM (20 mL) à temperatura ambiente. A mistura foi resfriada à 0°C e uma solução do complexo de SO₃.piridina (2,12 g 13,3 mmol) em DMSO (10 mL) foi adicionada gota-a-gota. A reação alcançou temperatura ambiente e a evolução foi monitorada através de cromatografia em camada delgada. Quando todo álcool foi consumido adicionou-se uma solução aquosa de NH₄Cl (40 mL) e extraiu-se com DCM. A fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de CuSO₄, *brine* e seca com MgSO₄. O solvente foi removido utilizando evaporador rotatório e o produto purificado através de cromatografia flash utilizando pentano como fase móvel, sendo obtido um rendimento de 77%.

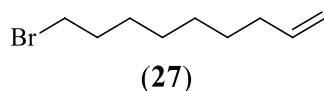
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1,32-1,46 (m 6H); 1,59-1,69 (m 2H); 1,79-1,92 (m 2H); 2,43 (td J₁=7,27 J₂=1,79 2H); 3,41 (t J=6,79 2H); 9,77 (t J=1,79 1H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 202,59; 43,74; 33,79; 32,59; 28,86; 28,41; 27,84; 21,84;

EM m/z (%): 190 (9); 188 (9); 180 (12); 178 (12); 165 (18); 164 (54); 163 (18); 162 (60); 160 (6); 134 (3); 123 (4); 121 (4); 110 (5); 109 (54); 108 (3); 107 (9); 99 (4); 98 (3); 97 (3); 95 (8); 93 (7); 84 (7); 83 (77); 82 (29); 81 (35); 80 (4); 79 (8); 72 (6); 71 (8); 70 (4); 69 (17); 68 (7); 67 (49); 65 (3); 58 (4); 57 (44); 56 (11); 55 (100); 54 (17); 53 (13); 51 (3); 45 (9); 44 (54); 43 (25); 42 (20); 41 (80); 40 (7); 39 (37);

IV (ν Max, cm^{-1}): 559; 643; 725; 958; 1129; 1250; 1436; 1460; 1710; 2858; 2929;

10.3.3 Método de preparo do 9-bromonon-1-eno (27):^[142]



Uma suspensão de brometo de metiltrifenilfosfina (1,75 g 4,87 mmol) em THF anidro (45 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 20 minutos e então resfriada à -78°C.

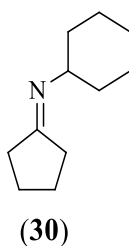
Após um período de 15 minutos nessa temperatura, *n*-BuLi (3,04 mL 4,87 mmol solução 1,60 mol/L em hexano) foi adicionado lentamente. A solução gradualmente atingiu temperatura ambiente e foi mantida sob agitação durante 30 minutos. A mistura foi resfriada novamente à -78°C e uma solução de 8-bromo-octanal (**26**) (0,92 g 4,43 mmol) em THF anidro (10 mL) foi lentamente adicionada. O banho frio foi removido e a reação foi agitada durante 14 horas. Adicionou-se água (40 mL) à mistura e extraiu-se com éter etílico. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente removido utilizando evaporador rotatório. O produto foi purificado através de cromatografia flash utilizando pentano como fase móvel. O rendimento foi de 88,6%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,31-1,49 (m 8H); 1,79-1,92 (m 2H); 1,99-2,10 (m 2H); 3,40 (t J=6,87 2H); 4,90-5,04 (m 2H); 5,80 (ddt J₁=17,12 J₂=10,23 J₃=6,69 1H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 139,00; 114,24; 33,94; 33,71; 32,79; 28,88; 28,78; 28,59; 28,11;

EM m/z (%): 206 (1); 204 (1); 178 (2); 176 (2); 164 (38); 163 (4); 162 (38); 150 (22); 148 (22); 137 (10); 136 (7); 135 (10); 134 (7); 123 (4); 121 (4); 109 (7); 107 (7); 97 (18); 96 (3); 95 (10); 84 (5); 83 (65); 82 (23); 81 (15); 79 (4); 70 (11); 69 (57); 68 (11); 67 (25); 57 (5); 56 (15); 55 (100); 54 (17); 53 (14); 51 (3); 43 (11); 42 (13); 41 (64); 40 (6); 39 (32);

10.3.4 Método de preparo da *N*-ciclopentilidenociclohexanamina (**30**):^[143]



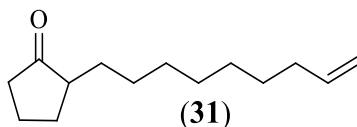
Uma solução de ciclopentanona (0,79 mL 8,93 mmol) e ciclohexilamina (1,02 mL 8,93 mmol) em tolueno (40 mL) foi refluxada com o uso de Dean-Stark para remoção de água. Após o período de 3 horas a solução foi resfriada até temperatura ambiente, seca com MgSO₄ e o solvente foi removido utilizando evaporador rotatório. O produto **30** foi utilizado na próxima etapa sem purificação, após aplicação de alto vácuo para remoção de reagentes residuais. O rendimento foi de 86,4%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,17-1,49 (m 5H); 1,55-1,89 (m 9H); 2,14-2,26 (m 2H); 2,27-2,38 (m 2H); 3,01-3,14 (m 1H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 177,19; 61,94; 36,48; 33,51; 28,10; 25,66; 25,00; 24,98; 24,00;

EM m/z (%): 166 (5); 165 (45); 164 (19); 150 (7); 137 (11); 136 (65); 124 (10); 123 (21); 122 (37); 111 (6); 110 (14); 109 (9); 108 (7); 97 (3); 96 (7); 95 (4); 94 (6); 85 (6); 84 (100); 83 (37); 82 (15); 81 (9); 80 (17); 79 (5); 68 (5); 67 (23); 65 (4); 56 (7); 55 (55); 54 (40); 53 (9); 42 (4); 41 (31); 40 (3); 39 (15);

10.3.5 Método de preparo da 2-(non-8-en-1-ila)ciclopentanona (31):^[144]



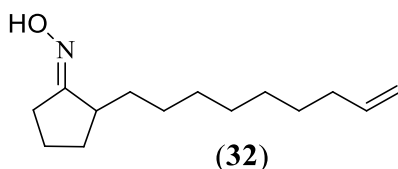
À uma solução de di-isopropilamina (1,17 g 11,55 mmol) em THF anidro (32 mL), resfriada à 0°C, foi adicionado *n*-BuLi (7,24 mL 11,55 mmol solução 1,60 mol/L) e esta mistura foi agitada durante uma hora mantendo o resfriamento. Separadamente foi preparada uma solução da *N*-ciclopentilidenociclohexanamina (30) (1,81 g 10,97 mmol) em THF anidro (65 mL) e resfriou-se à -78 °C. Sobre esta mistura foi adicionada gota-a-gota a solução de LDA preparada anteriormente. A mistura foi agitada com a temperatura mantida à -78°C durante 30 minutos e então foi permitido aquecer até temperatura ambiente. Uma solução do 9-bromonon-1-eno (27) (1,19 g 5,83 mmol) em THF anidro (32 mL) foi adicionada lentamente à mistura reacional e a agitação foi continuada durante 14 horas. Após este período, foi adicionada uma solução de ácido acético (10 mL em 60 mL de água) e agitado durante 3 horas. O meio reacional foi extraído com éter etílico e a fase orgânica foi lavada com NaHCO₃ (3x 100 mL), *brine*, seca com MgSO₄ e o solvente foi removido utilizando evaporador rotatório. O produto foi purificado através de cromatografia flash utilizando como fase móvel pentano e acetato de etila em uma proporção de 9,5:0,5. O rendimento foi de 70%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,16-1,42 (m 12H); 1,45-1,60 (m 1H); 1,68-1,84 (m 2H); 1,94-2,10 (4H); 2,18-2,36 (m 2H); 4,88-5,04 (m 2H); 5,81 (ddt J₁=17,11 J₂=10,16 J₃=6,75 1H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 221,62; 139,13; 114,09; 49,13; 38,16; 33,74; 29,64; 29,56; 29,50; 29,28; 29,03; 28,86; 27,52; 20,73;

EM m/z (%): 208 (3); 190 (1); 179 (1); 166 (2); 151 (1); 137 (1); 123 (4); 110 (2); 108 (2); 98 (3); 97 (23); 96 (3); 95 (4); 85 (9); 84 (100); 83 (22); 81 (6); 79 (5); 69 (8); 68 (4); 67 (11); 56 (4); 55 (23); 54 (7); 53 (4); 43 (3); 42 (3); 41 (22); 39 (7);

10.3.6 Método de preparo da (Z)-2-(non-8-en-1-ila)ciclopentanona oxima (32):^[145-147]



À uma solução de 2-(non-8-en-1-ila)ciclopentanona (**31**) (0,64 g 3 mmol) em metanol (40 mL) foi adicionado NaOAc (0,29 g 3,6 mmol) e NH₂OH.HCl (0,25 g 3,6 mmol) à temperatura ambiente. Essa mistura foi refluxada durante 2,5 horas e após este período foi resfriada à temperatura ambiente e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em água destilada (30 mL) e a reação foi extraída com éter etílico. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e solvente foi removido utilizando evaporador rotatório. O produto foi purificado através de cromatografia flash, utilizando pentano e éter etílico como fase móvel em uma proporção de 5:1 respectivamente. O rendimento foi de 80% para o isômero *anti* e 15% do isômero *cis*.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,23-1,40 (m 12H); 1,54-1,76 (m 2H); 1,78-1,91 (m 1H); 1,92-2,11 (m 3H); 2,32-2,51 (m 2H); 2,52-2,66 (m 1H); 4,89-5,04 (m 2H); 5,81 (ddt J₁=17,20 J₂=10,24 J₃=6,75 1H); 8,94 (s 1H);

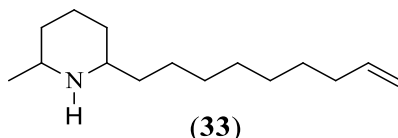
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 169,21; 139,20; 114,07; 43,21; 33,77; 32,18; 31,70; 29,58; 29,39; 29,08; 28,89; 27,58; 27,26; 22,48;

EM m/z (%): 223 (2); 222 (1); 207 (3); 206 (7); 194 (1); 178 (1); 164 (1); 154 (1); 136 (2); 122 (3); 112 (23); 108 (3); 100 (6); 99 (100); 98 (19); 97 (3); 96 (25); 95 (4); 94 (3);

83 (18); 82 (11); 81 (6); 80 (4); 79 (4); 69 (4); 68 (2); 67 (14); 55 (11); 54 (4); 53 (5); 41 (14); 39 (4);

IV (ν Max, cm⁻¹): 723; 907; 961; 993; 1025; 1453; 1641; 1674; 2854; 2924; 3077; 3271;

10.3.7 Método de preparo da 2-metil-6-(non-8-en-1-ila)piperidina (33):^[131, 148]



Uma solução da (Z)-2-(non-8-en-1-ila)ciclopentanona oxima (**32**) (0,38 g, 1,69 mmol) e trietilamina (0,26 g, 0,36 mL, 2,54 mmol) em DCM (25 mL) foi resfriada à -20°C, adicionou-se cloreto de mesila (0,21 g, 0,15 mL, 1,86 mmol) e esta mistura foi agitada durante 40 minutos. Após este período o meio reacional foi diluído com DCM (25 mL) e colocado em um banho de gelo. Lavou-se a fase orgânica com soluções de HCl (1 mol/L 15 mL), NaHCO₃ saturada (15 mL) e *brine* (15 mL) resfriadas à 0°C. A fase orgânica foi seca e filtrada. Esta solução foi resfriada à -78°C e trimetilalumínio (2,54 mL, 5,08 mmol, solução 1 mol/L em hexano) foi adicionado gota-a-gota e esta mistura foi agitada durante uma hora enquanto permitiu-se que atingisse temperatura ambiente. Após este período, resfriou-se o meio reacional novamente para -78°C e DIBAL-H (6,77 mL, 6,77 mmol, solução 1 mol/L em hexano) foi adicionado. A mistura foi agitada durante uma hora enquanto permitiu-se que atingisse temperatura ambiente e agitou-se mais uma hora nesta temperatura. Ao meio reacional foi adicionado água (0,64 mL) e NaF (2g, 47,4 mmol) e agitou-se durante 30 minutos. Após este período o meio reacional foi filtrado, seco com MgSO₄ e o solvente foi removido em evaporador rotatório. O produto foi purificado utilizando cromatografia flash com fase móvel clorofórmio, metanol e solução aquosa de amônia (5%) em uma proporção de 200:10:1. O rendimento foi de 40%.

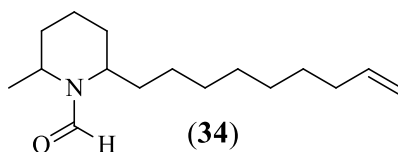
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,11 (d J=6,29 3H); 1,19-1,48 (m 15H); 1,57-1,81 (m 3H); 1,97-2,08 (m 2H); 2,46-2,58 (m 1H); 2,62-2,74 (m 1H); 4,89-5,03 (m 2H); 5,80 (ddt J1=17,14 J2=10,27 J3=6,65 1H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 139,01; 114,01; 57,16; 52,58; 36,86; 33,88; 33,67; 31,61; 29,61; 29,31; 28,95; 28,79; 25,81; 24,55; 22,55;

EM m/z (%): 223 (2); 222 (4); 209 (1); 208 (9); 194 (1); 180 (2); 168 (1); 154 (1); 140 (2); 124 (2); 112 (2); 111 (2); 110 (2); 99 (12); 98 (100); 97 (2); 96 (5); 84 (2); 82 (4); 81 (4); 70 (5); 69 (3); 68 (3); 67 (4); 56 (6); 55 (9); 54 (2); 44 (4); 43 (3); 42 (3); 41 (8); 39 (2);

IV (ν Max, cm^{-1}): 720; 750; 906; 996; 1314; 1438; 1466; 1643; 2850; 2923; 3076;

10.3.8 Método de preparo do 2-metil-6-(non-8-en-ila)piperidina-1-carbaldeído (34):^[149]



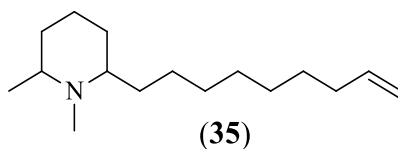
Anidrido acético fórmico foi preparado pela adição de ácido fórmico (0,3 mL solução 98%) em anidrido acético (0,7 mL) resfriado à 0°C e esta foi agitado por 15 minutos. Após este período, esta mistura foi adicionada gota-a-gota sobre uma solução de 2-metil-6-(non-8-en-1-ila)piperidina (33) (0,078 g 0,35 mmol) em benzeno anidro (2,1 mL) à 0°C. Esta mistura atingiu temperatura ambiente gradualmente e foi agitada por 48 horas. Após adição de água (2 mL), a mistura foi extraída com DCM. A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e o solvente removido utilizando evaporador rotatório. O produto foi utilizado na próxima etapa sem purificação. O rendimento foi de 86%.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,13-1,34 (m 13H); 1,39-1,80 (m 8H); 1,85-2,10 (m 2H); 3,34-3,89 (m 1H); 4,21-4,68 (m 1H); 4,73-5,06 (m 2H); 5,55-5,93 (m 1H); 7,85-8,08 (m 1H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 162,37; 162,23; 139,06; 138,95; 114,09; 114,00; 54,35; 49,62; 47,58; 42,84; 35,41; 34,49; 33,67; 33,64; 30,67; 29,60; 29,48; 29,28; 29,25; 29,22; 28,95; 28,90; 28,79; 28,74; 27,38; 27,09; 26,86; 22,33; 19,63; 15,32; 15,08;

EM m/z (%): 252 (1); 251 (3); 237 (1); 236 (6); 220 (1); 210 (2); 192 (1); 180 (1); 166 (1); 154 (1); 127 (10); 126 (100); 112 (2); 110 (1); 98 (13); 81 (5); 67 (3); 56 (4); 55 (8); 44 (2); 42 (2); 41 (5);

10.3.9 Método de preparo da 1,2-dimetil-6-(non-8-en-1-ila)piperidina (35):^[150-152]



À uma suspensão agitada de LiAlH_4 (0,019 g 0,48 mmol) em THF anidro (1 mL), sob atmosfera de argônio e resfriada à 0°C , foi adicionada uma solução de 2-metil-6-(non-8-en-1-ila)piperidina-1-carbaldeído (**34**) (0,06 g 0,24 mmol). Esta mistura foi agitada durante 2 horas, sendo que foi observado o consumo de todo composto formilado através de cromatografia em camada delgada. A reação foi diluída com THF (1 mL) e foi adicionada água cuidadosamente (0,02 mL), seguido de solução de NaOH (0,06 mL solução 20%) e uma porção adicional de água (0,02 mL). Esta mistura foi agitada durante 15 minutos e foi adicionado MgSO_4 para secar a mistura e foi agitada por mais 15 minutos. O meio foi filtrado e o solvente removido utilizando evaporador rotatório. Forma-se uma mistura do produto desejado (**35**) e de 2-metil-6-(non-8-en-1-ila)piperidina (**33**), sendo que estes não são passíveis de separação. Esta mistura foi formilada novamente e então foi possível separar a mistura do composto *N*-fomilado (**34**) e *N*-metilado (**35**). Foi utilizada cromatografia flash com fase móvel CHCl_3 , metanol e NH_3 em uma proporção de 200:10:1 respectivamente. O rendimento foi de 60% para o composto **35** e isolou-se 30% do composto **34**.

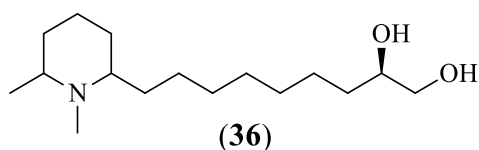
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,13 (d $J=6,24$ 3H); 1,22-1,41 (m 14H); 1,45-1,55 (m 1H); 1,56-1,73 (m 3H); 1,86-1,97 (m 1H); 2,00-2,12 (m 3H); 2,21 (s 3H); 4,89-5,04 (m 2H); 5,81 (ddt $J_1=17,06$ $J_2=10,21$ $J_3=6,68$ 1H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 139,23; 114,09; 64,26; 59,64; 36,49; 34,57; 33,80; 33,77; 30,56; 30,08; 29,45; 29,12; 28,93; 26,14; 24,78; 21,60;

EM m/z (%): 237 (2); 236 (5); 223 (3); 222 (18); 194 (1); 180 (1); 166 (1); 152 (1); 138 (1); 124 (2); 113 (23); 112 (100); 110 (5); 98 (2); 97 (2); 96 (6); 84 (5); 82 (3); 81 (4); 70 (9); 69 (2); 68 (3); 67 (3); 58 (6); 57 (4); 56 (5); 55 (10); 44 (2); 42 (9); 41 (9); 39 (3);

IV (ν Max, cm^{-1}): 662; 907; 993; 1232; 1418; 1462; 1665; 2854; 2926; 3075;

10.3.10 Método de preparo do 9-(1,6-dimetilpiperidin-2-ila)nonano-1,2-diol (36):^[153]



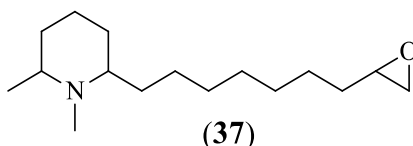
Uma solução de AD-mix alfa (0,027 g) em água (0,35 mL) e t-butanol (0,35 mL) foi agitada à temperatura ambiente. Esta mistura foi resfriada à 0°C e uma solução de 1,2-dimetil-6-(non-8-en-1-ila)piperidina (35) (0,0055 g 0,02 mmol) em água (0,35 mL) e t-butanol (0,35 mL) foi adicionada. O meio reacional atingiu temperatura ambiente gradualmente e foi agitado durante 14 horas. Após este período, sulfito de sódio (0,003 g) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 1 hora. A reação foi extraída com DCM, a fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente removido utilizando evaporador rotatório. O produto não foi purificado e o rendimento foi de 89%.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 1,16-1,61 (m 20H); 1,78-1,94 (m 3H); 2,47 (s 3H); 2,83-2,99 (m 1H); 3,05-3,20 (m 1H); 3,40-3,47 (m 1H); 3,61-3,66 (m 1H); 3,67-3,74 (m 1H);

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 72,01; 71,92; 66,88; 64,02; 59,63; 32,92; 30,94; 28,90; 28,82; 28,66; 28,60; 25,74; 25,70; 25,12; 25,09; 23,29; 18,58;

EM m/z (%): 271 (1); 270 (2); 256 (3); 241 (3); 240 (17); 226 (1); 210 (1); 193 (1); 178 (1); 166 (1); 146 (1); 132 (1); 113 (9); 112 (100); 111 (1); 110 (2); 107 (1); 98 (4); 96 (2); 84 (2); 81 (1); 70 (3); 69 (1); 67 (1); 58 (3); 57 (2); 56 (2); 55 (3); 44 (2); 43 (1); 42 (3); 41 (2);

10.3.11 Método de preparo do 1,2-dimetil-6-(7-(oxiran-2-ila)heptila)piperidina (37):^[154]

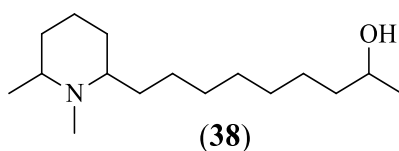


Uma mistura de ácido trifluoracético (0,01 mL 0,02 mmol) em água (0,034 mL) foi agitada à temperatura ambiente. Esta solução foi adicionada gota-a-gota sobre 1,2-dimetil-6-(non-8-en-1-ila)piperidina (35) (0,005 g 0,02 mmol). Após agitar esta

suspensão durante 15 minutos à temperatura ambiente, N-bromosuccinimida (0,004 g 0,024 mmol) foi adicionada. O meio reacional foi agitado durante 14 horas e após este período foi adicionada uma solução de NaOH (0,034 mL solução 20%). Após agitação da mistura durante 3 horas esta foi extraída com DCM. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente foi removido utilizando evaporador rotatório. O produto foi utilizado na próxima etapa sem purificação. O rendimento foi de 90%.

EM m/z (%): 253 (1); 252 (2); 239 (2); 238 (10); 222 (1); 208 (1); 194 (1); 180 (1); 166 (1); 152 (1); 138 (1); 122 (1); 113 (10); 112 (100); 110 (2); 98 (1); 96 (2); 84 (2); 81 (1); 71 (1); 70 (3); 67 (1); 58 (3); 57 (2); 56 (2); 55 (4); 42 (3); 41 (3);

10.3.12 Método de preparo do 9-(1,6-dimetilpiperidin-2-ila)nonan-2-ol (38):



Uma solução de 1,2-dimetil-6-(7-(oxiran-2-ila)heptila)piperidina (37) (0,006 g) em éter etílico (0,25 mL) foi adicionada à uma suspensão de LiAlH₄ (0,003 g) em éter etílico (0,25 mL) à 0°C. A reação foi monitorada utilizando cromatografia em camada delgada e após o período de 1,5 horas todo reagente foi consumido. Água (0,003 mL) foi adicionada, seguida de solução de NaOH (0,009 mL solução 20%) e uma porção adicional de água (0,003). À mistura foi adicionado MgSO₄ para secar e foi agitada durante 15 minutos. O solvente foi removido utilizando evaporador rotatório. O produto foi purificado através de cromatografia flash, utilizando como solvente CHCl₃, metanol e NH₃ em uma proporção de 90:10:1, respectivamente. O rendimento foi de 80%.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 1,04-1,14 (m 4H); 1,16-1,41 (m 16H); 1,44-1,54 (m 2H); 1,57-1,70 (m 4H); 2,21 (s 3H); 2,33-2,44 (m 1H); 2,65-2,76 (m 1H); 3,66-3,77 (m 1H);

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 68,13; 64,29; 59,72; 39,32; 34,01; 29,86; 29,72; 29,69; 29,54; 29,47; 26,13; 25,71; 25,68; 24,40; 24,38; 23,49;

EM m/z (%): 255 (1); 254 (4); 241 (3); 240 (19); 238 (1); 222 (1); 208 (1); 194 (1); 180 (1); 166 (1); 152 (1); 138 (1); 124 (1); 113 (15); 112 (100); 110 (3); 98 (1); 97 (1); 96 (4); 84 (3); 82 (1); 81 (2); 71 (1); 70 (5); 69 (1); 68 (1); 67 (2); 58 (4); 57 (3); 56 (3); 55 (4); 45 (6); 44 (1); 43 (2); 42 (4); 41 (3);

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] TRIGO, J. R., BITTRICH, V., AMARAL, M. C., Ecologia Química. **Chemkeys**, 2000.
- [2] NEWMAN, D. J., CRAGG, G. M., SNADER, K. M., The influence of natural products upon drug discovery. **Natural Product Reports**, v. 17, p.215-234, 2000.
- [3] KUHLSCH, C., POHNERT, G., Metabolomics in chemical ecology. **Natural Product Reports**, v. 32, p.937-955, 2015.
- [4] LEITE, NATÁLIA B., AUFDERHORST-ROBERTS, A., PALMA, MARIO S., CONNELL, SIMON D., NETO, JOÃO R., BEALES, PAUL A., PE and PS Lipids Synergistically Enhance Membrane Poration by a Peptide with Anticancer Properties. **Biophysical Journal**, v. 109, p.936-947, 2015.
- [5] MORI, K., Semiochemicals – Synthesis, Stereochemistry, and Bioactivity. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 1998, p.1479-1489, 1998.
- [6] PAYNE, T. L., **Pheromones**, Elsevier, New York, 1974.
- [7] WABNITZ, P. A., BOWIE, J. H., TYLER, M. J., WALLACE, J. C., SMITH, B. P., Animal behaviour - Aquatic sex pheromone from a male tree frog. **Nature**, v. 401, p.444-445, 1999.
- [8] TASIN, M., ANFORA, G., IORIATTI, C., CARLIN, S., DE CRISTOFARO, A., SCHMIDT, S., BENGTSSON, M., VERSINI, G., WITZGALL, P., ANTENNAL AND BEHAVIORAL RESPONSES OF GRAPEVINE MOTH *Lobesia botrana* FEMALES TO VOLATILES FROM GRAPEVINE. **Journal of Chemical Ecology**, v. 31, p.77-87, 2005.
- [9] JARAMILLO, J., TORTO, B., MWENDA, D., TROEGER, A., BORGEMEISTER, C., POEHLING, H.M., FRANCKE, W., Coffee berry borer joins bark beetles in coffee klatch. **PLOS ONE**, v. 8, p.1-15, 2011.
- [10] WANG, H. L., BRATTSTRÖM, O., BRAKEFIELD, P. M., FRANCKE, W., LÖFSTEDT, C., Identification and biosynthesis of novel male specific esters in the wings of the tropical butterfly, *Bicyclus martius sanaos*. **Journal of Chemical Ecology**, v. 40, p.549-559, 2014.
- [11] DICKE, M., SABELIS, M. W., **Functional Ecology**, v., p.131, 1988.
- [12] MORI, K., Synthesis of optically active pheromones. **Tetrahedron**, v. 45, p.3233-3298, 1989.

- [13] DICKE, M., SABELIS, M. W., TAKABAYASHI, J., BRUIN, J., POSTHUMUS, M. A., Plant strategies of manipulating predator-prey interactions through allelochemicals - prospects for application in pest-control. **Journal of Chemical Ecology**, v. 16, p.3091-3118, 1990.
- [14] KARLSON, P., LUSCHER, M., Pheromones - New term for a class of biologically active substances. **Nature**, v. 183, p.55-56, 1959.
- [15] ZARBIN, P. H. G., VILLAR, J., CORREA, A. G., Insect pheromone synthesis in Brazil: an overview. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 18, p.1100-1124, 2007.
- [16] BUTENANDT, A., BECKMANN, R., STAMM, D. HECKER, E., Über den Sexual-Lockstoff des Seidenspinners *Bombyx mori*. Reindarstellung und Konstitution. **Zeitschrift für Naturforschung Part B-Chemie Biochemie Biophysik Biologie Und Verwandten Gebiete**, v. 14, p.283, 1959.
- [17] MORI, K., Pheromones: synthesis and bioactivity. **Chemical Communications**, v., 1997.
- [18] SILVERSTEIN, R. M., BROWNLESS, R. G., BELLAS, T. E., WOOD, D. L., BROWN, L. E., Brevicom: principal sex attractant in the frass of the female western pine beetle. **Science**, v. 159, p.889, 1968.
- [19] BORDEN, J., CHONG, L., MCLEAN, J., SLESSOR, K., MORI, K., *Gnathotrichus sulcatus*: synergistic response to enantiomers of the aggregation pheromone sulcatol. **Science**, v. 192, p.894-896, 1976.
- [20] IWAKI, S., MARUMO, S., SAITO, T., YAMADA, M., KATAGIRI, K., Synthesis and activity of optically active disparlure. **Journal of the American Chemical Society**, v. 96, p.7842-7844, 1974.
- [21] MORI, K., Pheromone synthesis. **Chemistry of Pheromones and Other Semiochemicals I**, v. 239, p.1-50, 2004.
- [22] MORI, K., Absolute configurations of (-)-14-methylhexadec-8-cis-en-1-ol and methyl (-)-14-methylhexadec-8-cis-enoate, sex pheromone of female dermestid beetle. **Tetrahedron**, v. 30, p.3817-3820, 1974.
- [23] RODIN, J. O., SILVERSTEIN, R. M., BURKHOLDER, W. E., GORMAN, J. E., Sex Attractant of Female Dermestid Beetle *Trogoderma inclusum* Le Conte. **Science**, v. 165, p.904-906, 1969.
- [24] MORI, K., Stereochemical aspects of pheromonal communications: diversity is the key word. **Journal of Chemical Ecology**, v. 40, p.214, 2014.

- [25] MORI, K., Bioactive natural products and chirality. **Chirality**, v. 23, p.449-462, 2011.
- [26] FRANCKE, W., SCHULZ, S. 2010. Pheromones of Terrestrial Invertebrates. Pp. 153-223 in Lui, M. e. H. W. (ed.). *Comprehensive Natural Products II, Chemistry and Biology*. Elsevier, Oxford.
- [27] ANDO, T., YAMAKAWA, R., Chiral methyl-branched pheromones. **Natural Product Reports**, v. 32, p.1007-1041, 2015.
- [28] MORI, K., Significance of chirality in pheromone science. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 15, p.7505-7523, 2007.
- [29] FLEMING, A., On the antibacterial action of cultures of a *Penicillium*, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. **The British Journal of Experimental Pathology**, v. 10, p.226-236, 1929.
- [30] MACIEL-DE-FREITAS, R. E., A. E.; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, R., Field evaluation of effectiveness of the BG-Sentinel, a new trap for capturing adult *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 101, p.321-325, 2006.
- [31] HOFFMANN-CAMPO, C. B., MOSCARDI, F., CORRÊA-FERREIRA, B. S., OLIVEIRA, L. J., SOSA-GÓMEZ, D. R., PANIZZI, A. R., CORSO, I. C., GAZZONI, D. L., OLIVEIRA, E. B. D., **Pragas da soja no Brasil e seu manejo integrado**, Embrapa Soja, 2000.
- [32] SEYBOLD, S. J., DONALDSON, S. Pheromones in Insect Pest Management. *Cooperative Extension*. University of Nevada.
- [33] BENTO, J. M. S., VILELA, E. F., PARRA, J. R. P., LEAL, W. S., Monitoring of citrus fruit borer with sexual pheromone: behavioral base for use of this new approach. **Laranja**, v. 22, p.351-366, 2001.
- [34] LEAL, W. S. 2015. Ecologia química de mosquitos e outros vetores de doença. *Encontro Brasileiro de Ecologia Química*. Belo Horizonte.
- [35] World Agricultural Production. **USDA - United States Department of Agriculture**, v. Circular series WAP 11-15, 2015.
- [36] ZARBIN, P. H. G., RODRIGUES, M. A. C. M., LIMA, E. R., Feromônios de insetos: tecnologia e desafios para uma agricultura competitiva no Brasil. **Química Nova**, v. 32, p.722-731, 2009.
- [37] SCHAEFER, C. W., PANIZZI, A. R., **Heteroptera of economic importance**, crcpress, Boca Raton, 2000.

- [38] PANIZZI, A. R., WILD HOSTS OF PENTATOMIDS: Ecological Significance and Role in Their Pest Status on Crops. **Annual Review of Entomology**, v. 42, p.99-122, 1997.
- [39] ZARBIN, P. H. G., RODRIGUES, M. A. C. M., LIMA, E. R., Feromônios de insetos: tecnologia e desafios para uma agricultura competitiva no Brasil. **Química Nova**, v. 32, p.722-731, 2009.
- [40] ZGONIK, V., COKL, A., The role of signals of different modalities in initiating vibratory communication in *Nezara viridula*. **Central European Journal of Biology**, v. 9, p.200-211, 2014.
- [41] MORAES, M. C. B., BORGES, M., PAREJA, M., VIEIRA, H. G., SERENO, F., LAUMANN, R. A., Food and humidity affect sex pheromone ratios in the stink bug, *Euschistus heros*. **Physiological Entomology**, v. 33, p.43-50, 2008.
- [42] COKL, A., VIRANT-DOBERLET, M., MCDOWELL, A., Vibrational directionality in the southern green stink bug, *Nezara viridula* (L.), is mediated by female song. **Animal Behaviour**, v. 58, p.1277-1283, 1999.
- [43] MIKLAS, N., LASNIER, T., RENOU, M., Male bugs modulate pheromone emission in response to vibratory signals from conspecifics. **Journal of Chemical Ecology**, v. 29, p.561-574, 2003.
- [44] OLIVER, J. E., ALDRICH, J. R., LUSBY, W. R., WATERS, R. M., JAMES, D. G., A MALE-PRODUCED PHEROMONE OF THE SPINED CITRUS BUG. **Tetrahedron Letters**, v. 33, p.891-894, 1992.
- [45] BLASSIOLI-MORAES, M. C., LAUMANN, R. A., OLIVEIRA, M. W. M., WOODCOCK, C. M., MAYON, P., HOOPER, A., PICKETT, J. A., BIRKETT, M. A., BORGES, M., Sex Pheromone Communication in Two Sympatric Neotropical Stink Bug Species *Chinavia ubica* and *Chinavia impicticornis*. **Journal of Chemical Ecology**, v. 38, p.836-845, 2012.
- [46] DE OLIVEIRA, M. W. M., BORGES, M., ANDRADE, C. K. Z., LAUMANN, R. A., BARRIGOSI, J. A. F., BLASSIOLI-MORAES, M. C., Zingiberenol, (1S,4R,1'S)-4-(1',5'-Dimethylhex-4'-enyl)-1-methylcyclohex-2-en-1-ol, Identified as the Sex Pheromone Produced by Males of the Rice Stink Bug *Oebalus poecilus* (Heteroptera: Pentatomidae). **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 61, p.7777-7785, 2013.
- [47] MCBRIEN, H. L., MILLAR, J. G., RICE, R. E., MCELFFRESH, J. S., CULLEN, E., ZALOM, F. G., Sex attractant pheromone of the red-shouldered stink bug *Thyanta*

pallidovirens: A pheromone blend with multiple redundant components. **Journal of Chemical Ecology**, v. 28, p.1797-1818, 2002.

[48] ZARBIN, P. H. G., RECKZIEGEL, A., PLASS, E., BORGES, M., FRANCKE, W., Synthesis and biological activity of methyl 2,6,10-trimethyldodecanoate and methyl 2,6,10-trimethyltridecanoate: Male produced sexual pheromones of stink bugs *Euschistus heros* and *Piezodorus guildinii*. **Journal of Chemical Ecology**, v. 26, p.2737-2746, 2000.

[49] HO, H. Y., MILLAR, J. G., Identification and synthesis of a male-produced sex pheromone from the stink bug *Chlorochroa sayi*. **Journal of Chemical Ecology**, v. 27, p.1177-1201, 2001.

[50] ALDRICH, J. R., OLIVER, J. E., WAITE, G. K., MOORE, C., WATERS, R. M., Identification of presumed pheromone blend from Australasian predaceous bug, *Oechalia schellenbergii* (Heteroptera: Pentatomidae). **Journal of Chemical Ecology**, v. 22, p.729-738, 1996.

[51] ALDRICH, J. R., HOFFMANN, M. P., KOCHANSKY, J. P., LUSBY, W. R., EGER, J. E., PAYNE, J. A., IDENTIFICATION AND ATTRACTIVENESS OF A MAJOR PHEROMONE COMPONENT FOR NEARCTIC EUSCHISTUS SPP STINK BUGS (HETEROPTERA, PENTATOMIDAE). **Environmental Entomology**, v. 20, p.477-483, 1991.

[52] ALDRICH, J. R., AVERY, J. W., LEE, C. J., GRAF, J. C., HARRISONS, D. J., BIN, F., Semiochemistry of cabbage bugs (Heteroptera: Pentatomidae: Eurydema and Murgantia). **Journal of Entomological Science**, v. 31, p.172-182, 1996.

[53] ALDRICH, J. R., OLIVER, J. E., LUSBY, W. R., KOCHANSKY, J. P., BORGES, M., IDENTIFICATION OF MALE-SPECIFIC VOLATILES FROM NEARCTIC AND NEOTROPICAL STINK BUGS (HETEROPTERA, PENTATOMIDAE). **Journal of Chemical Ecology**, v. 20, p.1103-1111, 1994.

[54] BAKER, R., BORGES, M., COOKE, N. G., HERBERT, R. H., Identification and synthesis of (Z)-(1[prime or minute]S,3[prime or minute]R,4[prime or minute]S)(-)-2-(3[prime or minute],4[prime or minute]-epoxy-4[prime or minute]-methylcyclohexyl)-6-methylhepta-2,5-diene, the sex pheromone of the southern green stinkbug, *Nezara viridula*(L.). **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, v., p.414-416, 1987.

[55] BORGES, M., BIRKETT, M., ALDRICH, J. R., OLIVER, J. E., CHIBA, M., MURATA, Y., LAUMANN, R. A., BARRIGOSI, J. A., PICKETT, J. A., MORAES,

- M. C. B., Sex attractant pheromone from the rice stalk stink bug, *Tibraca limbativentris* Stal. **Journal of Chemical Ecology**, v. 32, p.2749-2761, 2006.
- [56] BORGES, M., MILLAR, J. G., LAUMANN, R. A., MORAES, M. C. B., A male-produced sex pheromone from the neotropical redbanded stink bug, *Piezodorus guildinii* (W.). **Journal of Chemical Ecology**, v. 33, p.1235-1248, 2007.
- [57] HO, H. Y., MILLAR, J. G., Identification and synthesis of male-produced sex pheromone components of the stink bugs *Chlorochroa ligata* and *Chlorochroa uhleri*. **Journal of Chemical Ecology**, v. 27, p.2067-2095, 2001.
- [58] LEAL, W. S., KUWAHARA, S., SHI, X. W., HIGUCHI, H., MARINO, C. E. B., ONO, M., MEINWALD, J., Male-released sex pheromone of the stink bug *Piezodorus hybneri*. **Journal of Chemical Ecology**, v. 24, p.1817-1829, 1998.
- [59] ALIZADEH, B. H., KUWAHARA, S., LEAL, W. S., MEN, H. C., Synthesis of the racemate of (Z)-exo- α -bergamotenal, a pheromone component of the white-spotted spined bug, *Eysarcoris parvus* uhler. **Bioscience Biotechnology and Biochemistry**, v. 66, p.1415-1418, 2002.
- [60] MORAES, M. C. B., MILLAR, J. G., LAUMANN, R. A., SUJII, E. R., PIRES, C. S. S., BORGES, M., Sex attractant pheromone from the neotropical red-shouldered stink bug, *Thyanta perditor* (F.). **Journal of Chemical Ecology**, v. 31, p.1415-1427, 2005.
- [61] FAVARO, C. F., SANTOS, T. B., ZARBIN, P. H. G., Defensive Compounds and Male-Produced Sex Pheromone of the Stink Bug, *Agroecus griseus*. **Journal of Chemical Ecology**, v. 38, p.1124-1132, 2012.
- [62] FAVARO, C. F., RODRIGUES, M., ALDRICH, J. R., ZARBIN, P. H. G., Identification of Semiochemicals in Adults and Nymphs of the Stink Bug *Pallantia macunaima* Grazia (Hemiptera: Pentatomidae). **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 22, p.58-64, 2011.
- [63] ZARBIN, P. H. G., FÁVARO, C. F., VIDAL, D. M., RODRIGUES, M. A. C. M., Male-produced sex pheromone of the stink bug *Edessa meditabunda*. **Journal of Chemical Ecology**, v. 38, p.825-835, 2012.
- [64] SOLDI, R. A., RODRIGUES, M., ALDRICH, J. R., ZARBIN, P. H. G., The Male-produced Sex Pheromone of the True Bug, *Phthia picta*, is an Unusual Hydrocarbon. **Journal of Chemical Ecology**, v. 38, p.814-824, 2012.
- [65] FAVARO, C. F., MILLAR, J. G., ZARBIN, P. H. G., Identification and Synthesis of the Male-produced Sex Pheromone of the Stink Bug, *Pellaea stictica*. **Journal of Chemical Ecology**, v. 41, p.859-868, 2015.

- [66] PANIZZI, A. R., SLANSKY-JR, F., Review of Phytophagous Pentatomids (Hemiptera: Pentatomidae) Associated with Soybean in the Americas. **Florida Entomologist**, v. 68, p.184-214, 1985.
- [67] SILVA, C. C. A., CAPDEVILLE, G. D., MORAES, M. C. B., FALCÃO, R., SOLINO, L. V. F., LAUMANN, R. A., SILVA, J. P., BORGES, M., Morphology, distribution and abundance of antennal sensilla in three stink bug species (Hemiptera: Pentatomidae). **Micron**, v. 4, p.289–300, 2010.
- [68] RODRIGUES, M. A. C. D. M., Biologia e ecologia química de percevejos neotropicais (Hemiptera: Pentatomidae, Coreidae), **Doutorado**, Departamento de Entomologia, 2011.
- [69] VIDAL, D. M., Identificação e síntese dos componentes do feromônio sexual de *Condyllorrhiza vestigialis* (LEP.: CRAMBIDAE) e *Edessa meditabunda* (HEM.: PENTATOMIDAE), **Mestrado**, Departamento de Química, 2012.
- [70] ZARBIN, P. H. G., FÁVARO, C. F., VIDAL, D. M., RODRIGUES, M. A. C. M., Male-Produced Sex Pheromone of the Stink Bug *Edessa meditabunda*. **Journal of Chemical Ecology**, v. 38, p.825-835, 2012.
- [71] APPEL, R., Tertiary Phosphane/Tetrachloromethane, a Versatile Reagent for Chlorination, Dehydration, and P–N Linkage. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 14, p.801-811, 1975.
- [72] HARRIES, C., Ueber die Einwirkung des Ozons auf organische Verbindungen. **Justus Liebigs Annalen der Chemie**, v. 343, p.311-344, 1905.
- [73] WUTS, P. G. M., GREENE, T. W., **Greene's protective groups in organic synthesis**, John Wiley & Sons, 2007.
- [74] PAULING, L., THE NATURE OF THE CHEMICAL BOND. IV. THE ENERGY OF SINGLE BONDS AND THE RELATIVE ELECTRONEGATIVITY OF ATOMS. **Journal of the American Chemical Society**, v. 54, p.3570-3582, 1932.
- [75] KRISHNAMURTHY, S., Remarkable solvent control of functional group selectivity in complex metal hydride reductions. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 45, p.2550-2551, 1980.
- [76] TAMURA, M., KOCHI, J., Coupling of Grignard Reagents with Organic Halides. **Synthesis**, v. 1971, p.303-305, 1971.
- [77] FOUQUET, G., SCHLOSSER, M., Improved Carbon-Carbon Linking by Controlled Copper Catalysis. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 13, p.82-83, 1974.

- [78] NUNOMOTO, S., KAWAKAMI, Y., YAMASHITA, Y., Cross-coupling reaction of 2-(1,3-butadienyl)magnesium chloride with alkyl or aryl halides by lithium chloride-cupric chloride (Li_2CuCl_4), a superior catalyst. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 48, p.1912-1914, 1983.
- [79] NAKAMURA, Y., MORI, K., Synthesis of (3*S*,7*S*)- and (3*S*,7*S*,15*S*)- stereoisomers of 3,7-dimethyl-2-heptacosanone and 3,7,15-trimethyl-2-heptacosanone, the ketones identified from the locust *Schistocerca gregaria*. **European Journal of Organic Chemistry**, v., p.1307-1312, 2000.
- [80] KOCHI, J. K. 1978. Chapter 14 - Catalytic Processes for the Formation of Carbon–Carbon Bonds. Pp. 372-441 in Kochi, J. K. (ed.). *Organometallic Mechanisms and Catalysis*. Academic Press.
- [81] SCHLOSSER, M., Prescriptions and Ingredients for Controlled CC Bond Formation with Organometallic Reagents. New synthetic methods (5). **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 13, p.701-706, 1974.
- [82] TSENG, C. C., PAISLEY, S. D., GOERING, H. L., Alkylation of allylic derivatives. 11. Copper(I)-catalyzed cross coupling of allylic carboxylates with Grignard reagents. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 51, p.2884-2891, 1986.
- [83] SCHLOSSER, M., BOSSERT, H., The “two-fold reaction” benchmark applied to the copper catalyzed assembling of 1 ω -difunctional hydrocarbon chains. **Tetrahedron**, v. 47, p.6287-6292, 1991.
- [84] ANGELO DE, F., BRUNA SILVA, T., CLEITON MOREIRA DA, S., DANIEL LEITE DA, S., DEBORA PEREIRA, A., LEONARDO DA SILVA, N., RONEY ANDERSON NASCIMENTO DE, A., From Nature to Market: Examples of Natural Products that Became Drugs. **Recent Patents on Biotechnology**, v. 8, p.76-88, 2014.
- [85] MEDEMA, M. H., KOTTMANN, R., YILMAZ, P., CUMMINGS, M., BIGGINS, J. B., BLIN, K., DE BRUIJN, I., CHOOI, Y. H., CLAESEN, J., COATES, R. C., CRUZ-MORALES, P., DUDELA, S., DUSTERHUS, S., EDWARDS, D. J., FEWER, D. P., GARG, N., GEIGER, C., GOMEZ-ESCRIBANO, J. P., GREULE, A., HADJITHOMAS, M., HAINES, A. S., HELFRICH, E. J. N., HILLWIG, M. L., ISHIDA, K., JONES, A. C., JONES, C. S., JUNGSMANN, K., KEGLER, C., KIM, H. U., KOTTER, P., KRUG, D., MASSCHELEIN, J., MELNIK, A. V., MANTOVANI, S. M., MONROE, E. A., MOORE, M., MOSS, N., NUTZMANN, H.-W., PAN, G., PATI, A., PETRAS, D., REEN, F. J., ROSCONI, F., RUI, Z., TIAN, Z., TOBIAS, N. J., TSUNEMATSU, Y., WIEMANN, P., WYCKOFF, E., YAN, X., YIM, G., YU, F., XIE, Y., AIGLE, B., APEL,

A. K., BALIBAR, C. J., BALSUS, E. P., BARONA-GOMEZ, F., BECHTHOLD, A., BODE, H. B., BORRIS, R., BRADY, S. F., BRAKHAGE, A. A., CAFFREY, P., CHENG, Y.-Q., CLARDY, J., COX, R. J., DE MOT, R., DONADIO, S., DONIA, M. S., VAN DER DONK, W. A., DORRESTEIN, P. C., DOYLE, S., DRIESSEN, A. J. M., EHLING-SCHULZ, M., ENTIAN, K.-D., FISCHBACH, M. A., GERWICK, L., GERWICK, W. H., GROSS, H., GUST, B., HERTWECK, C., HOFTE, M., JENSEN, S. E., JU, J., KATZ, L., KAYSER, L., KLASSEN, J. L., KELLER, N. P., KORMANEC, J., KUIPERS, O. P., KUZUYAMA, T., KYRPIDES, N. C., KWON, H.-J., LAUTRU, S., LAVIGNE, R., LEE, C. Y., LINQUAN, B., LIU, X., LIU, W., LUZHETSKYY, A., MAHMUD, T., MAST, Y., MENDEZ, C., METSA-KETELA, M., MICKLEFIELD, J., MITCHELL, D. A., MOORE, B. S., MOREIRA, L. M., MULLER, R., NEILAN, B. A., NETT, M., NIELSEN, J., O'GARA, F., OIKAWA, H., OSBOURN, A., OSBURNE, M. S., OSTASH, B., PAYNE, S. M., PERNODET, J.-L., PETRICEK, M., PIEL, J., PLOUX, O., RAAIJMAKERS, J. M., SALAS, J. A., SCHMITT, E. K., SCOTT, B., SEIPKE, R. F., SHEN, B., SHERMAN, D. H., SIVONEN, K., SMANSKI, M. J., SOSIO, M., STEGMANN, E., SUSSMUTH, R. D., TAHLAN, K., THOMAS, C. M., TANG, Y., TRUMAN, A. W., VIAUD, M., WALTON, J. D., WALSH, C. T., WEBER, T., VAN WEZEL, G. P., WILKINSON, B., WILLEY, J. M., WOHLLEBEN, W., WRIGHT, G. D., ZIEMERT, N., ZHANG, C., ZOTCHEV, S. B., BREITLING, R., TAKANO, E., GLOCKNER, F. O., Minimum Information about a Biosynthetic Gene cluster. **Nat Chem Biol**, v. 11, p.625-631, 2015.

[86] MERCER, J. A. M., BURNS, N. Z., Natural products: Emulation illuminates biosynthesis. **Nat Chem**, v. 7, p.860-861, 2015.

[87] DEWICK, P. M., **Medicinal Natural Products - A Biosynthetic Approach**, Wiley, 2009.

[88] JAN E. BELLO, J. S. M., JOCELYN G. MILLAR, Isolation and determination of absolute configurations of insect-produced methyl-branched hydrocarbons. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 112, p.1077-1082, 2014.

[89] FRANCKE, W., Structure Elucidation of Minute Amounts of Natural Volatiles. **2a Escola de Inverno em Ecologia Química**, v., 2013.

[90] BARREIROS, M. L., DAVID, J. M., DAVID, J. M., Utilização de RMN de ¹H na determinação da configuração absoluta de álcoois. **Química Nova**, v. 28, p.1061-1065, 2005.

- [91] OHRUI, H., TERASHIMA, H., IMAIZUMI, K., AKASAKA, K., A solution of the "Intrinsic problem" of diastereomer method in chiral discrimination. **Proceedings of the Japan Academy, Series B**, v. 78, p.69, 2002.
- [92] MORI, K., OHTAKI, T., OHRUI, H., BERKEBILE, DENNIS R., CARLSON, DAVID A., Synthesis of the Four Stereoisomers of 6-Acetoxy-19-methylnonacosane, the Most Potent Component of the Female Sex Pheromone of the New World Screwworm Fly, with Special Emphasis on Partial Racemization in the Course of Catalytic Hydrogenation. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2004, p.1089-1096, 2004.
- [93] IMAIZUMI, K., TERASIMA, H., AKASAKA, K., OHRUI, H., Highly Potent Chiral labeling Reagents for the Discrimination of Chiral Alcohols. **Analytical Sciences**, v. 19, p.1243, 2003.
- [94] MORI, K., AKASAKA, K., Pheromone synthesis. Part 256: Synthesis of the four stereoisomers of 5,11-dimethylpentacosane, a new sex pheromone component of the male *Galleria mellonella* (L.), with high stereochemical purities as determined by the derivatization-HPLC analysis of the eight stereoisomers of 5,11-dimethyl-8-pentacosanol. **Tetrahedron**, v. 71, p.4102-4115, 2015.
- [95] OHRUI, H., Development of highly potent chiral discrimination methods that solve the problems of the diastereomer method. **Proceedings of the Japan Academy, Series B**, v. 83, p.127, 2007.
- [96] OHRUI, H., KATO, R., KODAIRA, T., SHIMIZU, H., AKASAKA, K., KITAHARA, T., Development of Highly Potent D-Glucosamine-Based Chiral Fluorescent Labeling Reagents and a Microwave-Assisted β -Selective Glycosidation of a Methyl Glycoside Reagent. **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**, v. 69, p.1054-1057, 2005.
- [97] POTH, D., WOLLENBERG, K. C., VENCES, M., SCHULZ, S., Volatile Amphibian Pheromones: Macrolides from Mantellid Frogs from Madagascar. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 51, p.2187-2190, 2012.
- [98] BRIZZI, R., CORTI, C., Cutaneous antipredatory secretions and pheromones in anurans and urodeles. **Marine and Freshwater Behaviour and Physiology**, v. 40, p.225-231, 2007.
- [99] PUKALA, T. L., BERTOZZI, T., DONNELLAN, S. C., BOWIE, J. H., SURINYA-JOHNSON, K. H., LIU, Y. Q., JACKWAY, R. J., DOYLE, J. R., LLEWELLYN, L. E., TYLER, M. J., Host-defence peptide profiles of the skin secretions of interspecific hybrid

tree frogs and their parents, female *Litoria splendida* and male *Litoria caerulea*. **Febs Journal**, v. 273, p.3511-3519, 2006.

[100] WABNITZ, P. A., WALTERS, H., TYLER, M. J., WALLACE, J. C., BOWIE, J. H., First record of host defence peptides in tadpoles. The magnificent tree frog *Litoria splendida*. **Journal of Peptide Research**, v. 52, p.477-481, 1998.

[101] APPONYI, M. A., PUKALA, T. L., BRINKWORTH, C. S., MASELLI, V. M., BOWIE, J. H., TYLER, M. J., BOOKER, G. W., WALLACE, J. C., CARVER, J. A., SEPAROVIC, F., DOYLE, J., LLEWELLYN, L. E., Host-defence peptides of Australian anurans: structure, mechanism of action and evolutionary significance. **Peptides**, v. 25, p.1035-1054, 2004.

[102] ROSEGHINI, M., ERSPAMER, V., ENDEAN, R., INDOLE-ALKYLAMINES, IMIDAZOLE-ALKYLAMINES AND PHENYL-ALKYLAMINES IN SKIN OF 100 AMPHIBIAN SPECIES FROM AUSTRALIA AND PAPUA-NEW-GUINEA. **Comparative Biochemistry and Physiology C-Pharmacology Toxicology & Endocrinology**, v. 54, p.31-43, 1976.

[103] GIBSON, B. W., POULTER, L., WILLIAMS, D. H., MAGGIO, J. E., NOVEL PEPTIDE-FRAGMENTS ORIGINATING FROM PGLA AND THE CERULEIN AND XENOPSIN PRECURSORS FROM *XENOPUS-LAEVIS*. **Journal of Biological Chemistry**, v. 261, p.5341-5349, 1986.

[104] TYLER, M. J., STONE, D. J. M., BOWIE, J. H., A novel method for the release and collection of dermal, glandular secretions from the skin of frogs. **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods**, v. 28, p.199-200, 1992.

[105] WABNITZ, P. A., BOWIE, J. H., TYLER, M. J., WALLACE, J. C., SMITH, B. P., Differences in the skin peptides of the male and female Australian tree frog *Litoria splendida* - The discovery of the aquatic male sex pheromone splendipherin, together with Phe8 caerulein and a new antibiotic peptide caerin 1.10. **European Journal of Biochemistry**, v. 267, p.269-275, 2000.

[106] PUKALA, T. L., BOWIE, J. H., MASELLI, V. M., MUSGRAVE, I. F., TYLER, M. J., Host-defence peptides from the glandular secretions of amphibians: structure and activity. **Natural Product Reports**, v. 23, p.368-393, 2006.

[107] BOWIE, J. H., SEPAROVIC, F., TYLER, M. J., Host-defense peptides of Australian anurans. Part 2. Structure, activity, mechanism of action, and evolutionary significance. **Peptides**, v. 37, p.174-188, 2012.

- [108] ENDLER, J. A., Some general comments on the evolution and design of animal communication systems. **Royal Society Philosophical Transactions Biological Sciences**, v. 340, p.215-225, 1993.
- [109] THAKER, M., GABOR, C. R., FRIES, J. N., Sensory cues for conspecific associations in aquatic San Marcos salamanders. **Herpetologica**, v. 62, p.151-155, 2006.
- [110] PERRIMAN, A. W., APPONYI, M. A., BUNTINE, M. A., JACKWAY, R. J., RUTLAND, M. W., WHITE, J. W., BOWIE, J. H., Surface movement in water of splendipherin, the aquatic male sex pheromone of the tree frog *Litoria splendida*. **Febs Journal**, v. 275, p.3362-3374, 2008.
- [111] DULKA, J. G., SEX-PHEROMONE SYSTEMS IN GOLDFISH - COMPARISONS TO VOMERONASAL SYSTEMS IN TETRAPODS. **Brain Behavior and Evolution**, v. 42, p.265-280, 1993.
- [112] POLING, K. R., FRASER, E. J., SORENSEN, P. W., The three steroidal components of the goldfish preovulatory pheromone signal evoke different behaviors in males. **Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology**, v. 129, p.645-651, 2001.
- [113] BIRCH, M. C., **Aphrodisiac pheromones in insects**, North-Holland Publishing Company, Amsterdam, London., 1974.
- [114] KIKUYAMA, S. T., F.; OHMIYA, Y.; MATSUDA, K.; TANAKA, S.; HAYASHI, H., Sodefrin: A Female-Attracting Peptide Pheromone in Newt Cloacal Glands. **Science**, v. 267, p.1643, 1995.
- [115] CUMMINS, S. F., BOWIE, J. H., Pheromones, attractants and other chemical cues of aquatic organisms and amphibians. **Natural Product Reports**, v. 29, p.642-658, 2012.
- [116] WOODLEY, S. K., Pheromonal communication in amphibians. **Journal of Comparative Physiology a-Neuroethology Sensory Neural and Behavioral Physiology**, v. 196, p.713-727, 2010.
- [117] POTH, D., PERAM, P. S., VENCES, M., SCHULZ, S., Macrolides and Alcohols as Scent Gland Constituents of the Madagascan Frog *Mantidactylus femoralis* and Their Intraspecific Diversity. **Journal of Natural Products**, v. 76, p.1548-1558, 2013.
- [118] STARNBERGER, I., POTH, D., PERAM, P. S., SCHULZ, S., VENCES, M., KNUDSEN, J., BAREJ, M. F., ROEDEL, M.-O., WALZL, M., HOEDL, W., Take time to smell the frogs: vocal sac glands of reed frogs (Anura: Hyperoliidae) contain species-specific chemical cocktails. **Biological Journal of the Linnean Society**, v. 110, p.828-838, 2013.

- [119] VENCES, M., WAHL-BOOS, G., HOEGG, S., GLAW, F., SPINELLI OLIVEIRA, E., MEYER, A., PERRY, S., Molecular systematics of mantelline frogs from Madagascar and the evolution of their femoral glands. **Biological Journal of the Linnean Society**, v. 92, p.529-539, 2007.
- [120] EVERTS, S., First Airborne Frog Pheromone. **Chemical and Engineering News**, v. 90, p.33, 2012.
- [121] DALY, J. W., Thirty Years of Discovering Arthropod Alkaloids in Amphibian Skin. **Journal of Natural Products**, v. 61, p.162-172, 1998.
- [122] DALY, J. W., SECUNDA, S. I., GARRAFFO, H. M., SPANDE, T. F., WISNIESKI, A., COVER, J. F., AN UPTAKE SYSTEM FOR DIETARY ALKALOIDS IN POISON FROGS (DENDROBATIDAE). **Toxicon**, v. 32, p.657-663, 1994.
- [123] DALY, J. W., GARRAFFO, H. M., SPANDE, T. F., JARAMILLO, C., RAND, A. S., DIETARY SOURCE FOR SKIN ALKALOIDS OF POISON FROGS (DENDROBATIDAE)? . **Journal of Chemical Ecology**, v. 20, p.943-955, 1994.
- [124] GRANT, T., FROST, D. R., CALDWELL, J. P., GAGLIARDO, R., HADDAD, C. F. B., KOK, P. J. R., MEANS, D. B., NOONAN, B. P., SCHARGEL, W. E., WHEELER, W. C., PHYLOGENETIC SYSTEMATICS OF DART-POISON FROGS AND THEIR RELATIVES (AMPHIBIA: ATHESPHATANURA: DENDROBATIDAE). **BULLETIN OF THE AMERICAN MUSEUM OF NATURAL HISTORY**, v., p.1-262, 2006.
- [125] DALY, J. W., GARRAFFO, H. M., SPANDE, T. F., CLARK, V. C., MA, J., ZIFFER, H., COVER, J. F., Evidence for an enantioselective pumiliotoxin 7-hydroxylase in dendrobatid poison frogs of the genus *Dendrobates*. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 100, p.11092-11097, 2003.
- [126] DALY, J. W., MARTIN GARRAFFO, H., HALL, G. S. E., COVER JR, J. F., Absence of skin alkaloids in captive-raised Madagascan mantelline frogs (*Mantella*) and sequestration of dietary alkaloids. **Toxicon**, v. 35, p.1131-1135, 1997.
- [127] ESTRADA, A. R., HEDGES, S. B., At the Lower Size Limit in Tetrapods: A New Diminutive Frog from Cuba (Leptodactylidae: Eleutherodactylus). **Copeia**, v. 1996, p.852-859, 1996.
- [128] RODRÍGUEZ, A., POTH, D., SCHULZ, S., VENCES, M., Discovery of skin alkaloids in a miniaturized eleutherodactylid frog from Cuba. **Biology Letters**, v., 2010.

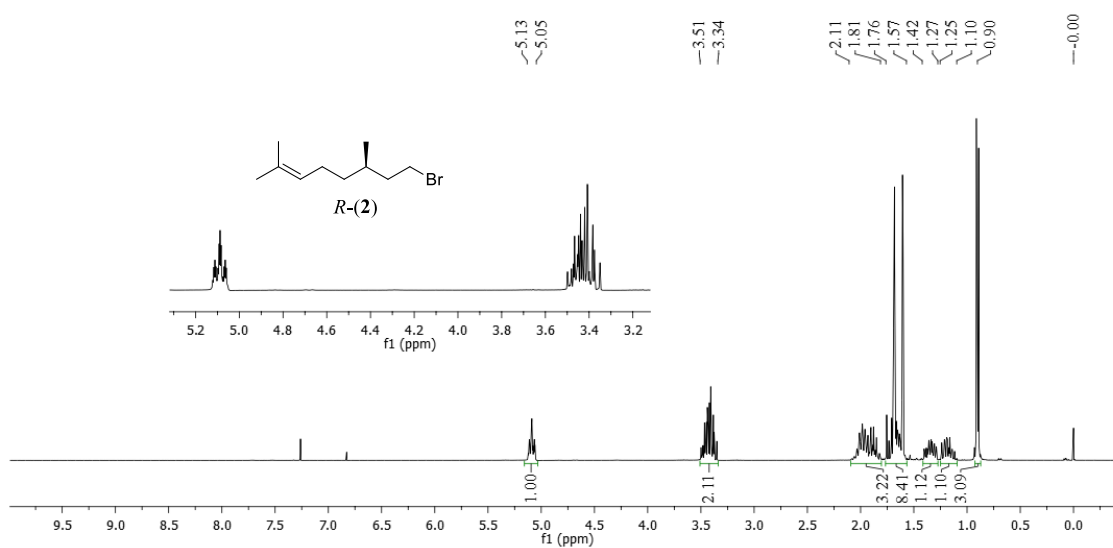
- [129] PARIKH, J. R., DOERING, W. V. E., Sulfur trioxide in the oxidation of alcohols by dimethyl sulfoxide. **Journal of the American Chemical Society**, v. 89, p.5505-5507, 1967.
- [130] JENCKS, W. P., Studies on the Mechanism of Oxime and Semicarbazone Formation1. **Journal of the American Chemical Society**, v. 81, p.475-481, 1959.
- [131] MARUOKA, K., MIYAZAKI, T., ANDO, M., MATSUMURA, Y., SAKANE, S., HATTORI, K., YAMAMOTO, H., Organoaluminum-promoted Beckmann rearrangement of oxime sulfonates. **Journal of the American Chemical Society**, v. 105, p.2831-2843, 1983.
- [132] CIEPLAK, A. S., Stereochemistry of nucleophilic addition to cyclohexanone. The importance of two-electron stabilizing interactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 103, p.4540-4552, 1981.
- [133] ARMAREGO, W. L. F., CHAI, C. L. L., **Purification of Laboratory Chemicals**, Elsevier, Canberra, 2009.
- [134] HU, T.-S., YU, Q., WU, Y.-L., WU, Y., Enantioselective Syntheses of Monotetrahydrofuran Annonaceous Acetogenins Tonkinecin and Annonacin Starting from Carbohydrates. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 66, p.853-861, 2001.
- [135] MARKOWSKI, T., DRESCHER, S., MEISTER, A., HAUSE, G., BLUME, A., DOBNER, B., Synthesis of Optically Pure Diglycerol Tetraether Model Lipids with Non-Natural Branching Pattern. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2011, p.5894-5904, 2011.
- [136] CHAUDHARY, S. K., HERNANDEZ, O., 4-dimethylaminopyridine: an efficient and selective catalyst for the silylation of alcohols. **Tetrahedron Letters**, v. 20, p.99-102, 1979.
- [137] ZARBIN, P. H. G., CRUZ, W. D., FERREIRA, J. T. B., Stereospecific synthesis of two isomers of (4,8)-dimethyldecanal: The aggregation pheromone of *Tribolium* spp. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 9, p.511-513, 1998.
- [138] ZARBIN, P. H. G., LORINI, L. M., AMBROGI, B. G., VIDAL, D. M., LIMA, E. R., Sex Pheromone of *Lonomia obliqua*: Daily Rhythm of Production, Identification, and Synthesis. **Journal of Chemical Ecology**, v. 33, p.555-565, 2007.
- [139] FONSECA, M. G., VIDAL, D. M., ZARBIN, P. H. G., Male-Produced Sex Pheromone of the Cerambycid Beetle *Hedypathes betulinus*: Chemical Identification and Biological Activity. **Journal of Chemical Ecology**, v. 36, p.1132-1139, 2010.

- [140] CHONG, J. M., HEUFT, M. A., RABBAT, P., Solvent Effects on the Monobromination of α,ω -Diols: A Convenient Preparation of ω -Bromoalkanols. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 65, p.5837-5838, 2000.
- [141] LEY, S. V., ABAD-SOMOVILLA, A., ANDERSON, J. C., AYATS, C., BÄNTELI, R., BECKMANN, E., BOYER, A., BRASCA, M. G., BRICE, A., BROUGHTON, H. B., BURKE, B. J., CLEATOR, E., CRAIG, D., DENHOLM, A. A., DENTON, R. M., DURAND-REVILLE, T., GOBBI, L. B., GÖBEL, M., GRAY, B. L., GROSSMANN, R. B., GUTTERIDGE, C. E., HAHN, N., HARDING, S. L., JENNENS, D. C., JENNENS, L., LOVELL, P. J., LOVELL, H. J., DE LA PUENTE, M. L., KOLB, H. C., KOOT, W.-J., MASLEN, S. L., MCCUSKER, C. F., MATTES, A., PAPE, A. R., PINTO, A., SANTAFIANOS, D., SCOTT, J. S., SMITH, S. C., SOMERS, A. Q., SPILLING, C. D., STELZER, F., TOOGOOD, P. L., TURNER, R. M., VEITCH, G. E., WOOD, A., ZUMBRUNN, C., The Synthesis of Azadirachtin: A Potent Insect Antifeedant. **Chemistry – A European Journal**, v. 14, p.10683-10704, 2008.
- [142] ZARBIN, P. H. G., PRINCIVAL, J. L., SANTOS, A. A. D., OLIVERIA, A. R. M. D., Synthesis of (S)-(+)-2-Methyl-4-octanol: Male-Specific Compound Released by Sugarcane Weevil *Sphenophorus levis* (Coleoptera: Curculionidae). **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 15, p.331-334, 2004.
- [143] WHITESELL, J. K., WHITESELL, M. A., Alkylation of Ketones and Aldehydes via their Nitrogen Derivatives. **Synthesis**, v. 1983, p.517-536, 1983.
- [144] STORK, G., DOWD, S. R., A New Method for the Alkylation of Ketones and Aldehydes: the C-Alkylation of the Magnesium Salts of N-Substituted Imines. **Journal of the American Chemical Society**, v. 85, p.2178-2180, 1963.
- [145] ZHAO, H., VANDENBOSSCHE, C. P., KOENIG, S. G., SINGH, S. P., BAKALE, R. P., An Efficient Synthesis of Enamides from Ketones. **Organic Letters**, v. 10, p.505-507, 2008.
- [146] NEUFELDT, S. R., SANFORD, M. S., O-Acetyl Oximes as Transformable Directing Groups for Pd-Catalyzed C–H Bond Functionalization. **Organic Letters**, v. 12, p.532-535, 2010.
- [147] SHARGHI, H., SARVARI, M. H., Selective Synthesis of E and Z Isomers of Oximes. **Synlett**, v. 2001, p.0099-0101, 2001.
- [148] SHARGHI, H., HOSSEINI, M., Solvent-Free and One-Step Beckmann Rearrangement of Ketones and Aldehydes by Zinc Oxide. **Synthesis**, v. 2002, p.1057-1060, 2002.

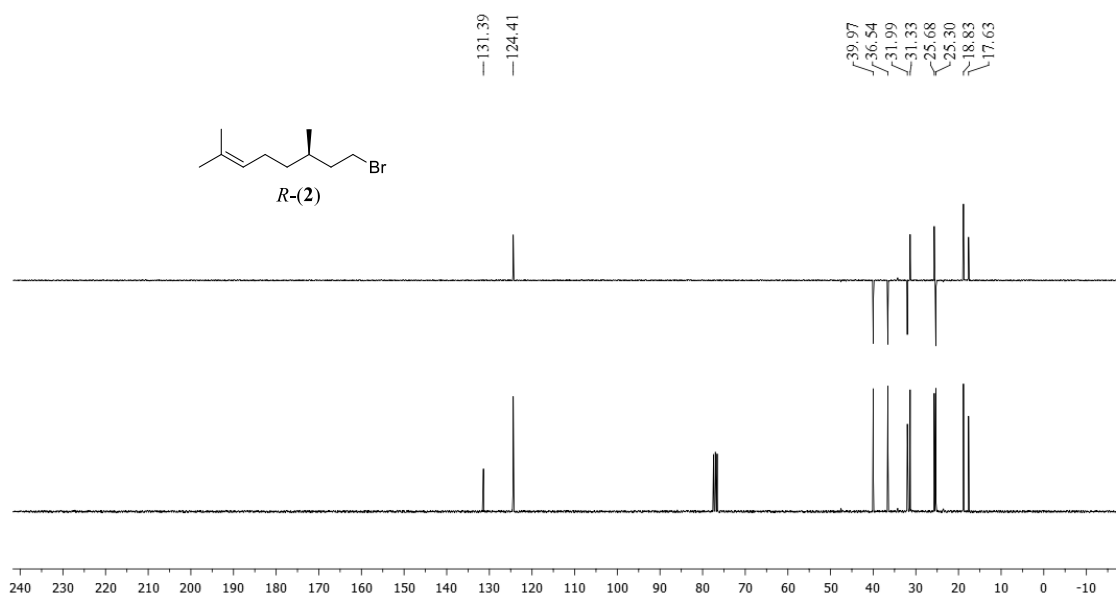
- [149] JAYABHARATHI, J., MANIMEKALAI, A., CONSALATA VANI, T., PADMAVATHY, M., Synthesis, stereochemistry and antimicrobial evaluation of t(3)-benzyl-r(2),c(6)-diaryl piperidin-4-one and its derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 42, p.593-605, 2007.
- [150] JOHNSON, A. P., LUKE, R. W. A., SINGH, G., BOA, A. N., Synthesis and reactions of N,N-bis[1-(trimethylsiloxy)alkyl]-formamides: preparation of (+/-)-argemonine and (+/-)-norargemonine. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, v., p.907-913, 1996.
- [151] SHINOHARA, T., TAKEDA, A., TODA, J., SANO, T., Determination of Ring Conformation in 1-Benzyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinolines and a New Synthesis of the Chiral Compounds. **CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN**, v. 46, p.430-433, 1998.
- [152] BRINGMANN, G., OCHSE, M., MICHEL, M., Gentrymine B, an N-Quaternary Ancistrocladus Alkaloid: Stereoanalysis, Synthesis, and Biomimetic Formation from Gentrymine A1. **Tetrahedron**, v. 56, p.581-585, 2000.
- [153] SHARPLESS, K. B., AMBERG, W., BENNANI, Y. L., CRISPINO, G. A., HARTUNG, J., JEONG, K. S., KWONG, H. L., MORIKAWA, K., WANG, Z. M., The osmium-catalyzed asymmetric dihydroxylation: a new ligand class and a process improvement. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 57, p.2768-2771, 1992.
- [154] GIJSEN, H. J. M., DE CLEYN, M. J. A., LOVE, C. J., SURKYN, M., VAN BRANDT, S. F. A., VERDONCK, M. G. C., MOENS, L., CUYPERS, J., BOSMANS, J.-P. R. M. A., Development of two diastereoselective routes towards trans-4-aminomethyl-piperidin-3-ol building blocks. **Tetrahedron**, v. 64, p.2456-2464, 2008.

APÊNDICE I - ESPECTROS SELECIONADOS PARA O CAPÍTULO I

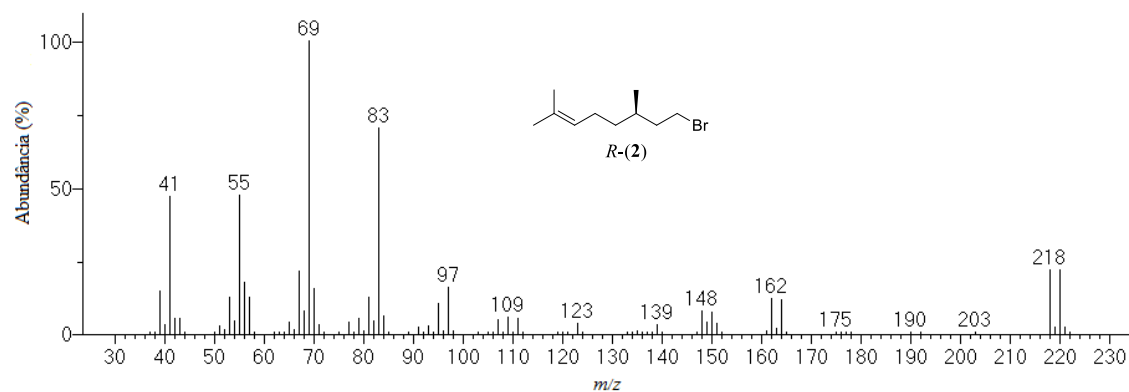
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do composto *R*-(2)



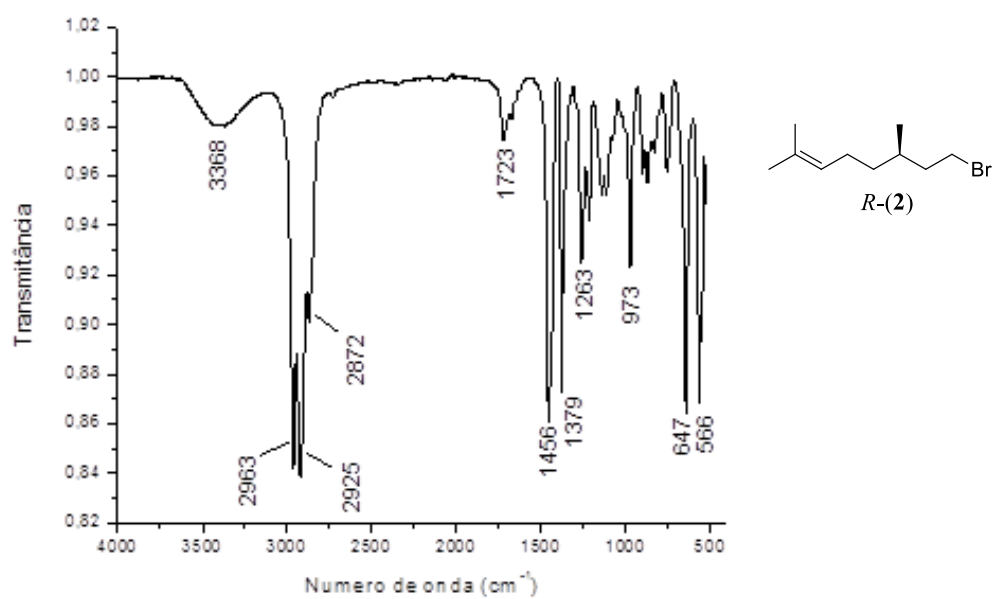
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) e DEPT 135 (superior) do composto *R*-(2)



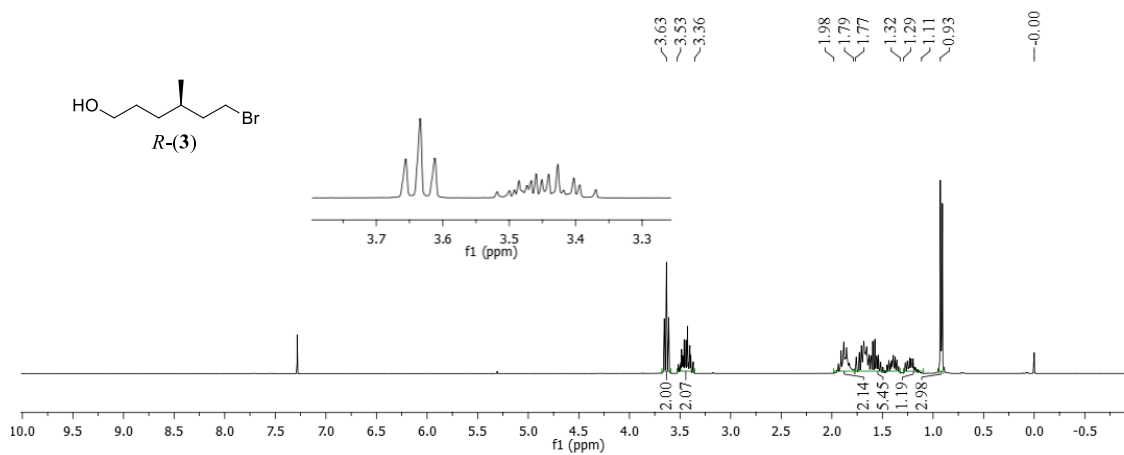
Espectro de massas do composto *R*-(2)



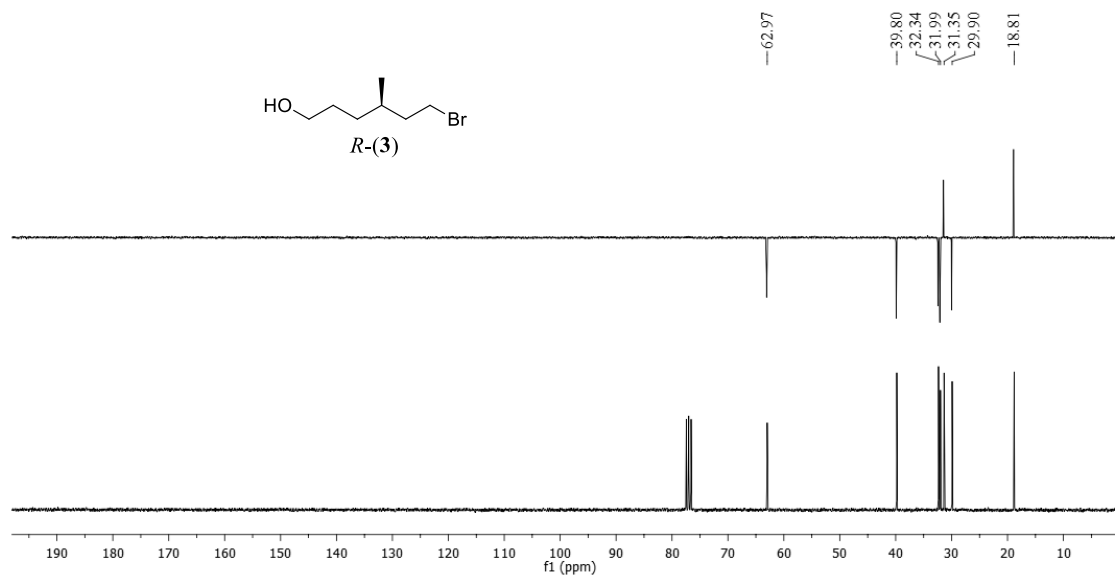
Espectro na região do infravermelho do composto *R*-(2)



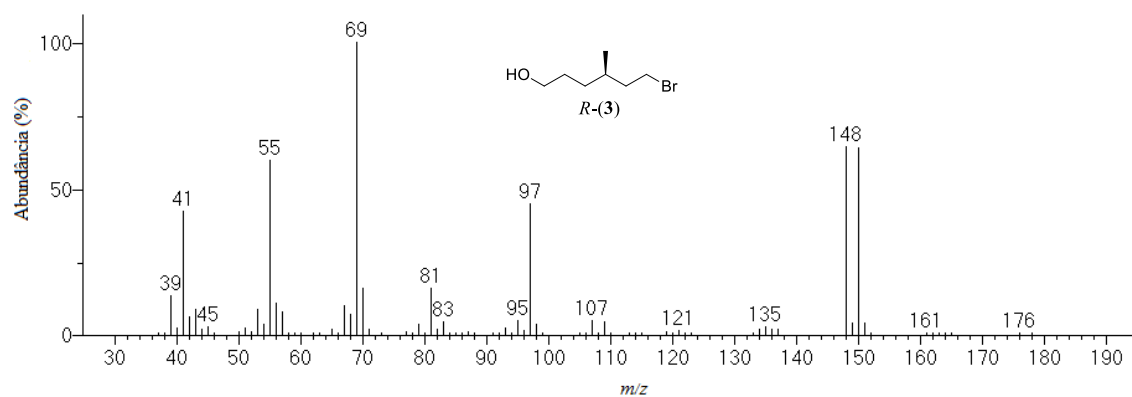
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do composto *R*-(**3**)



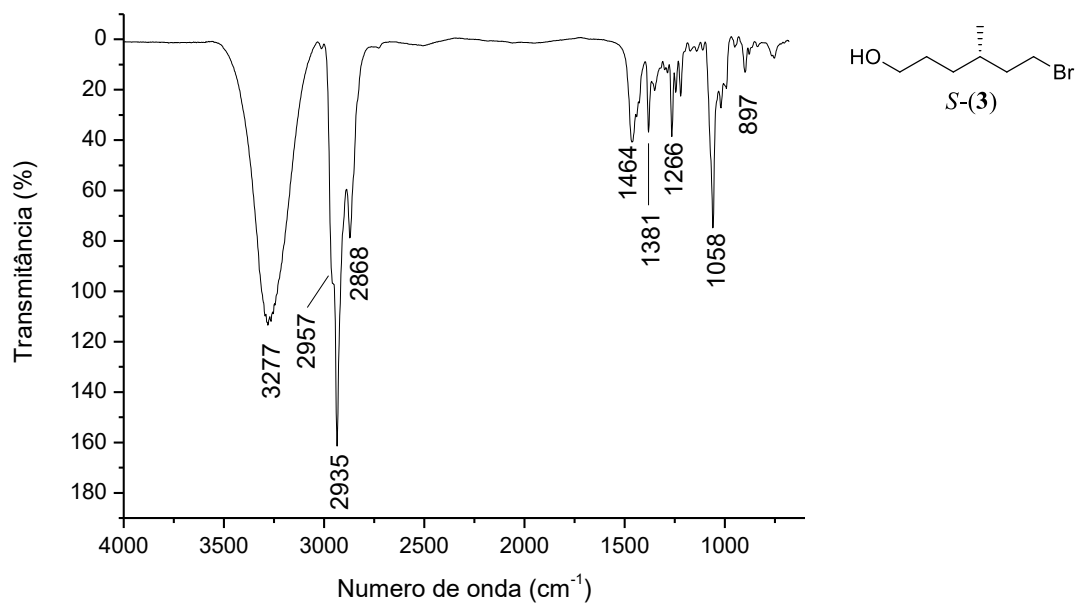
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) e DEPT 135 (superior) do composto *R*-(**3**)



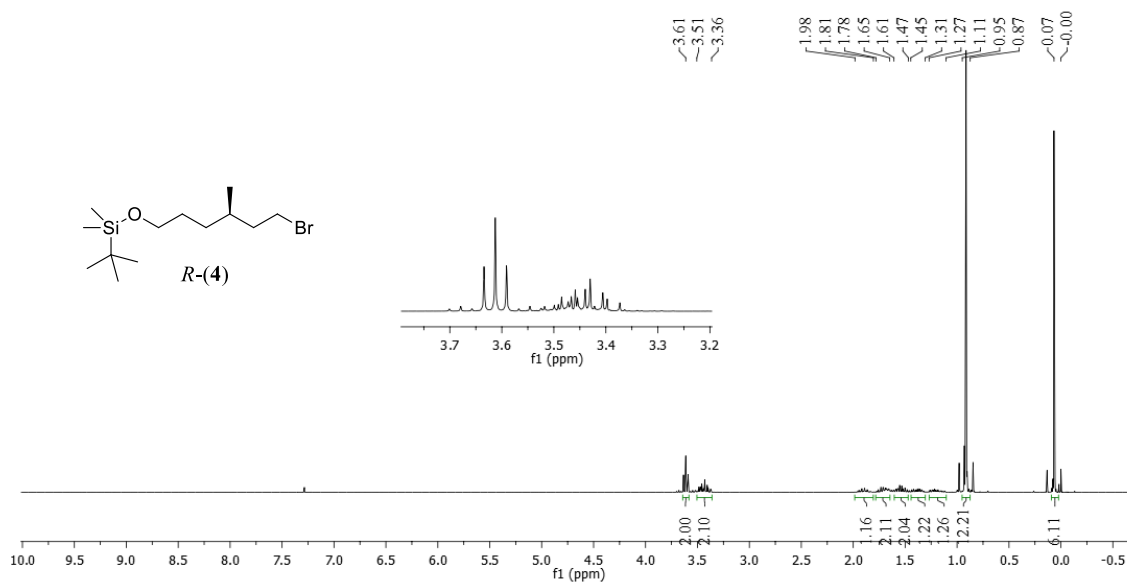
Espectro de massas do composto *R*-(3)



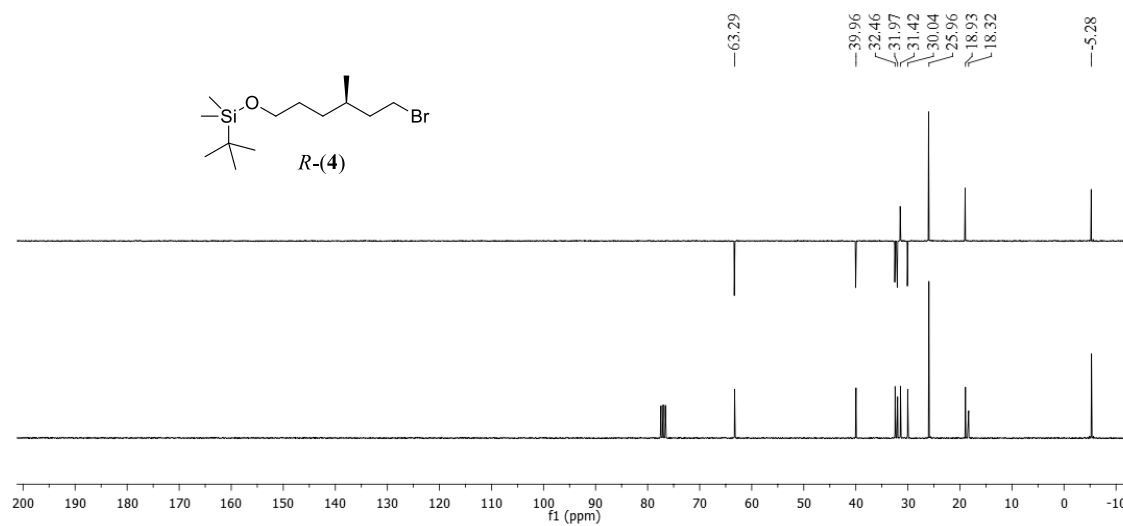
Espectro na região do infravermelho do composto *S*-(3)



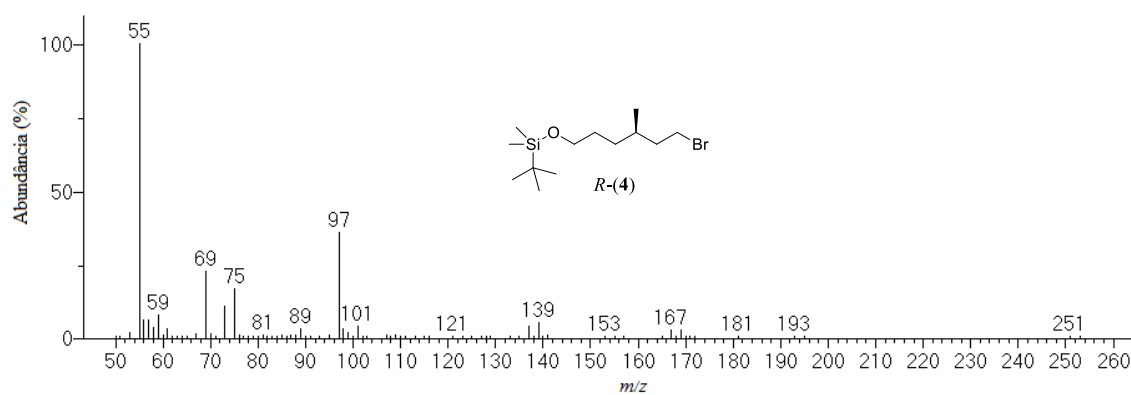
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do composto *R*-(4)



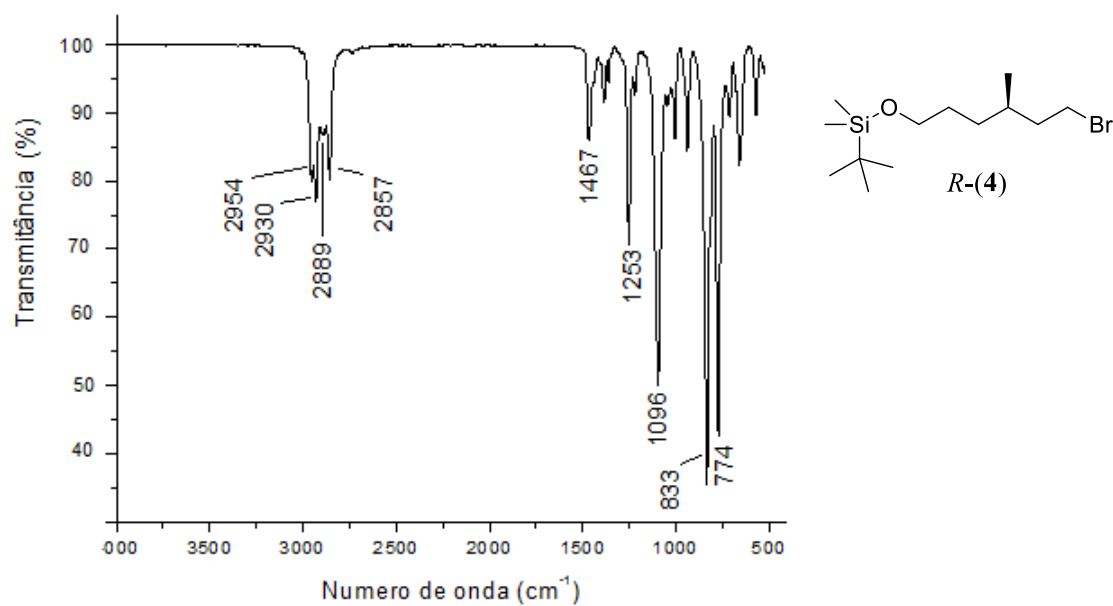
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) e DEPT 135 (superior) do composto *R*-(4)



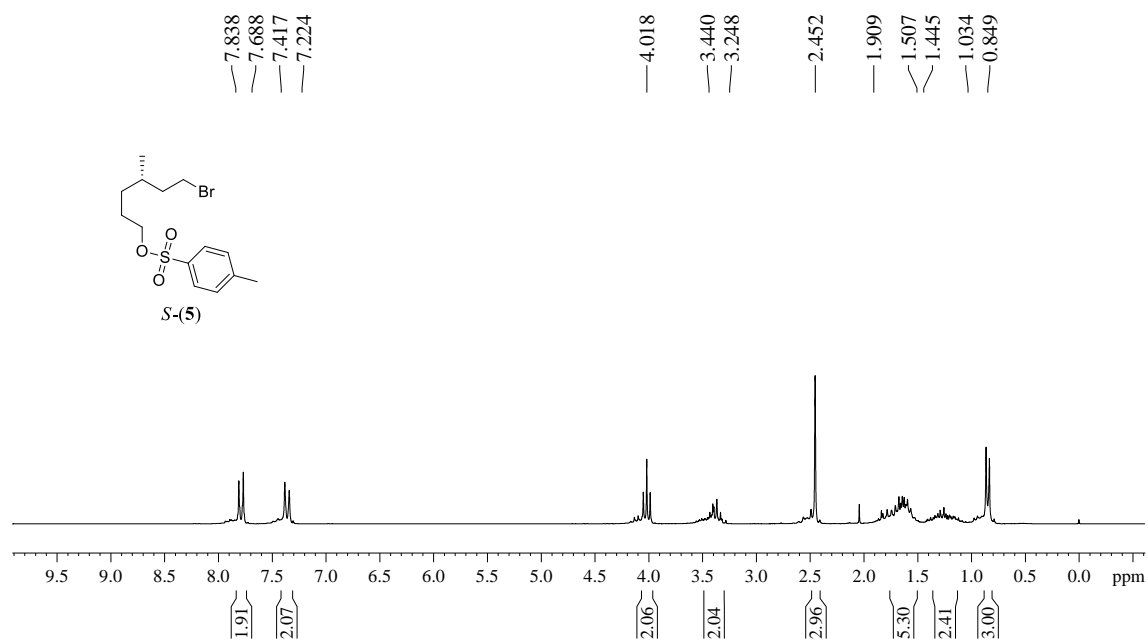
Espectro de massas do composto *R*-(4)



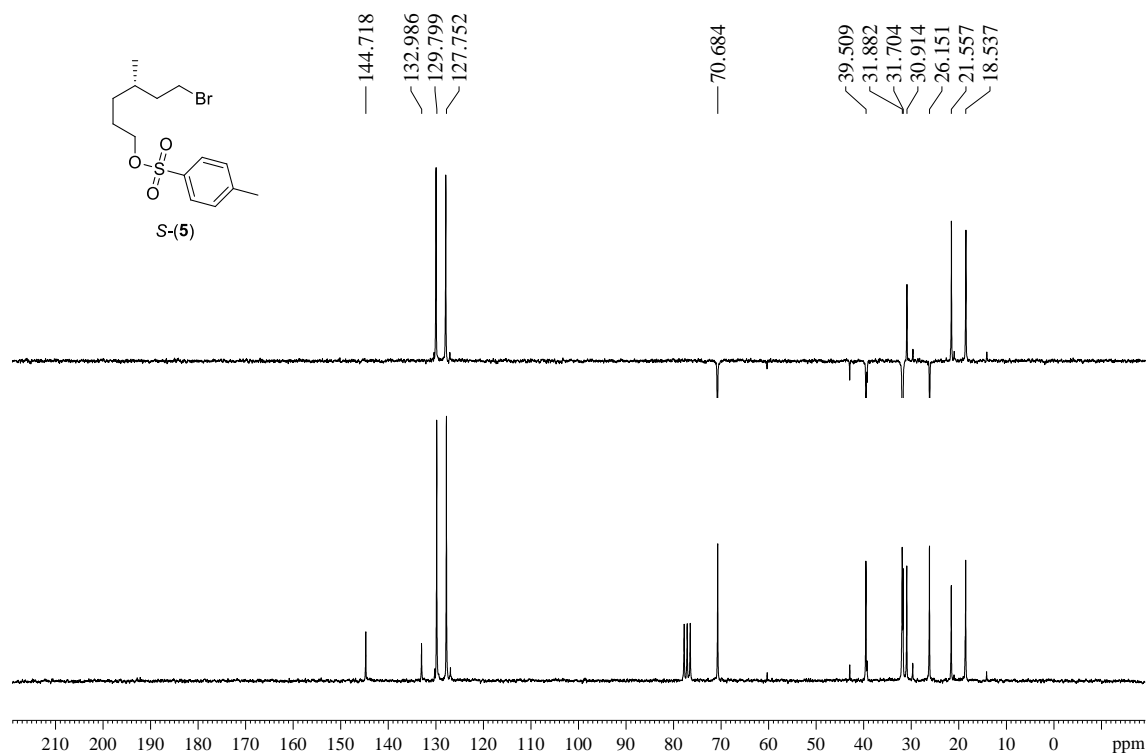
Espectro na região do infravermelho do composto *R*-(4)



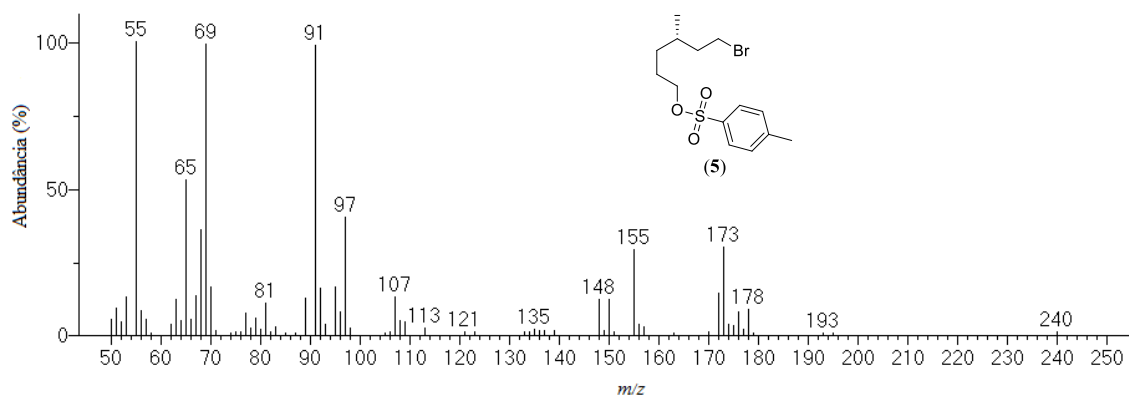
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) do composto *S*-(**5**)



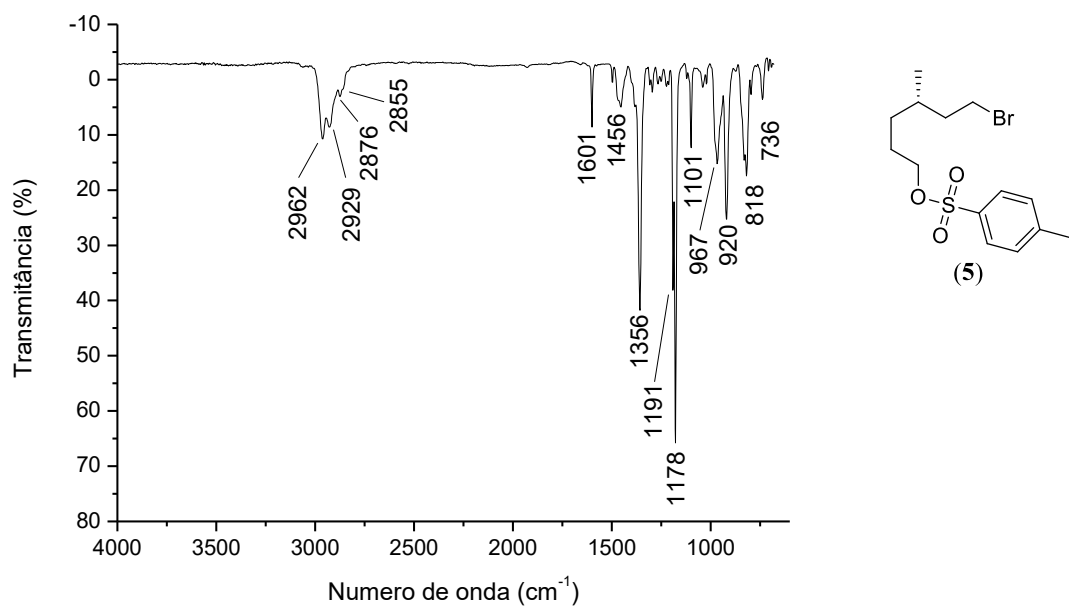
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz) do composto *S*-(**5**)



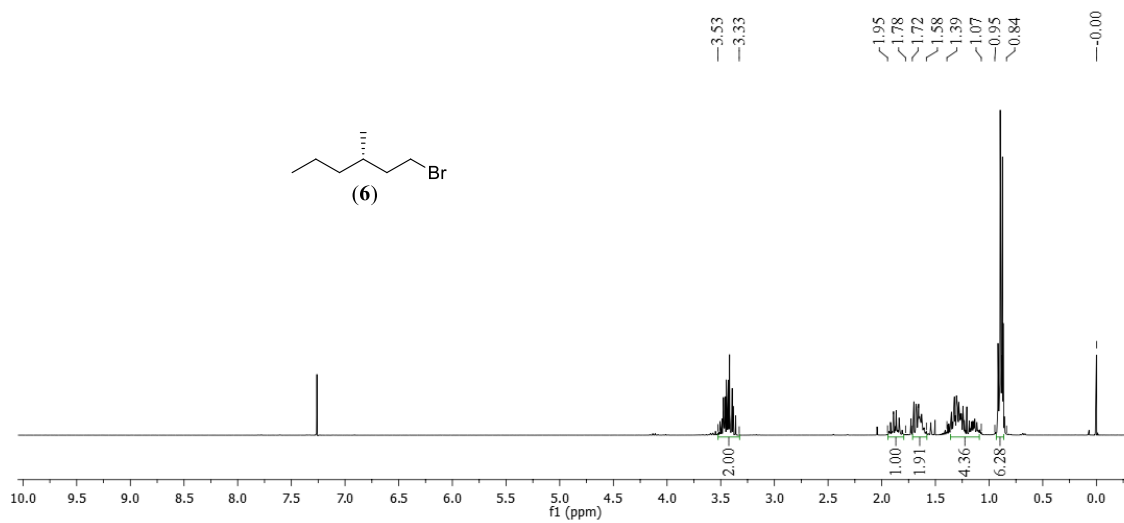
Espectro de massas do composto *S*-(5)



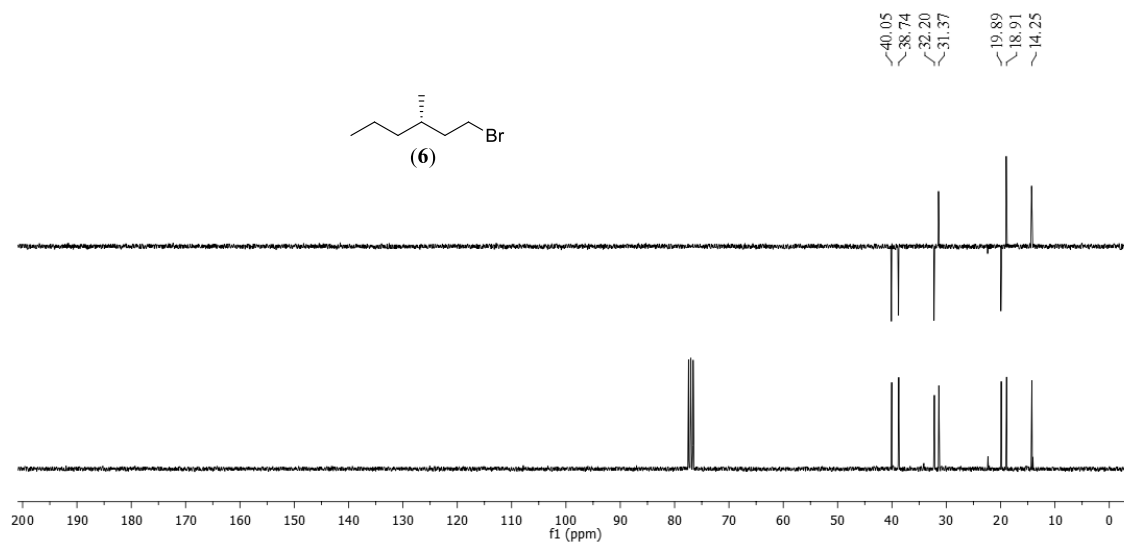
Espectro na região do infravermelho do composto *S*-(5)



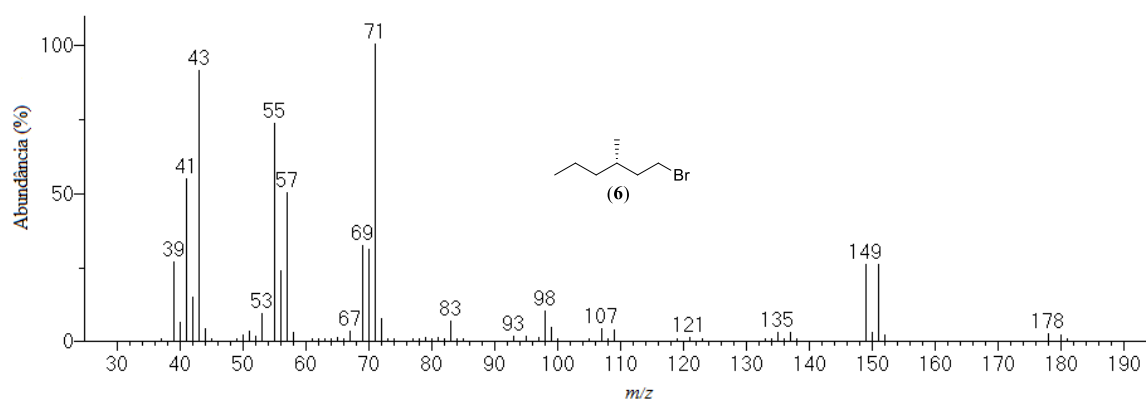
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do composto **(6)**



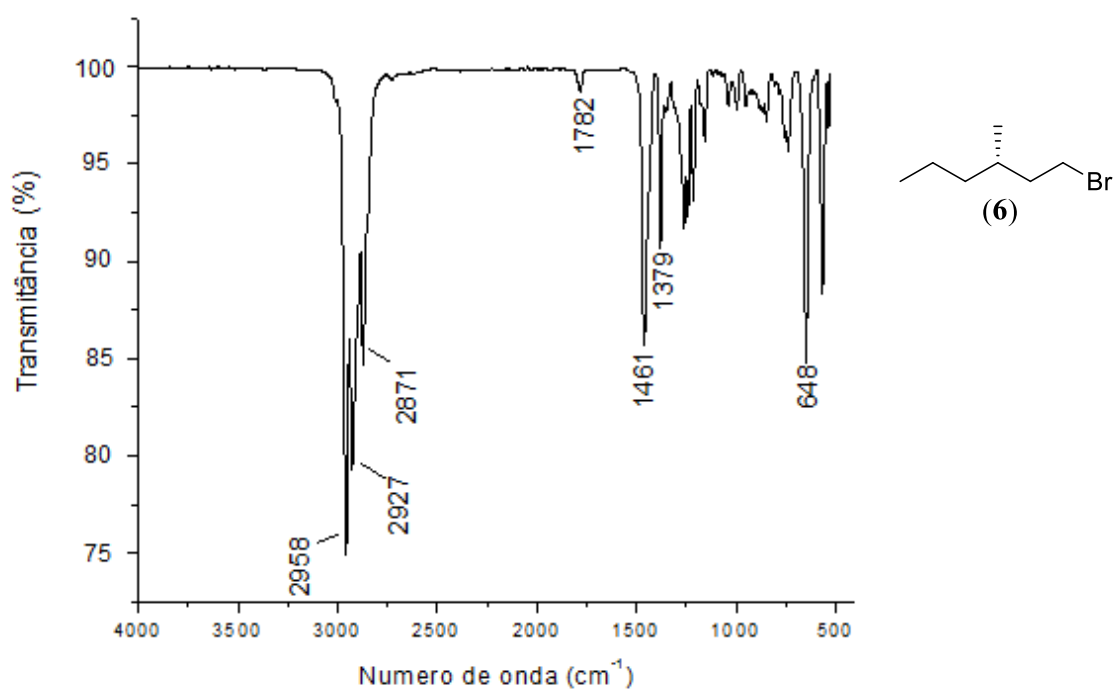
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) e DEPT 135 (superior) do composto **(6)**



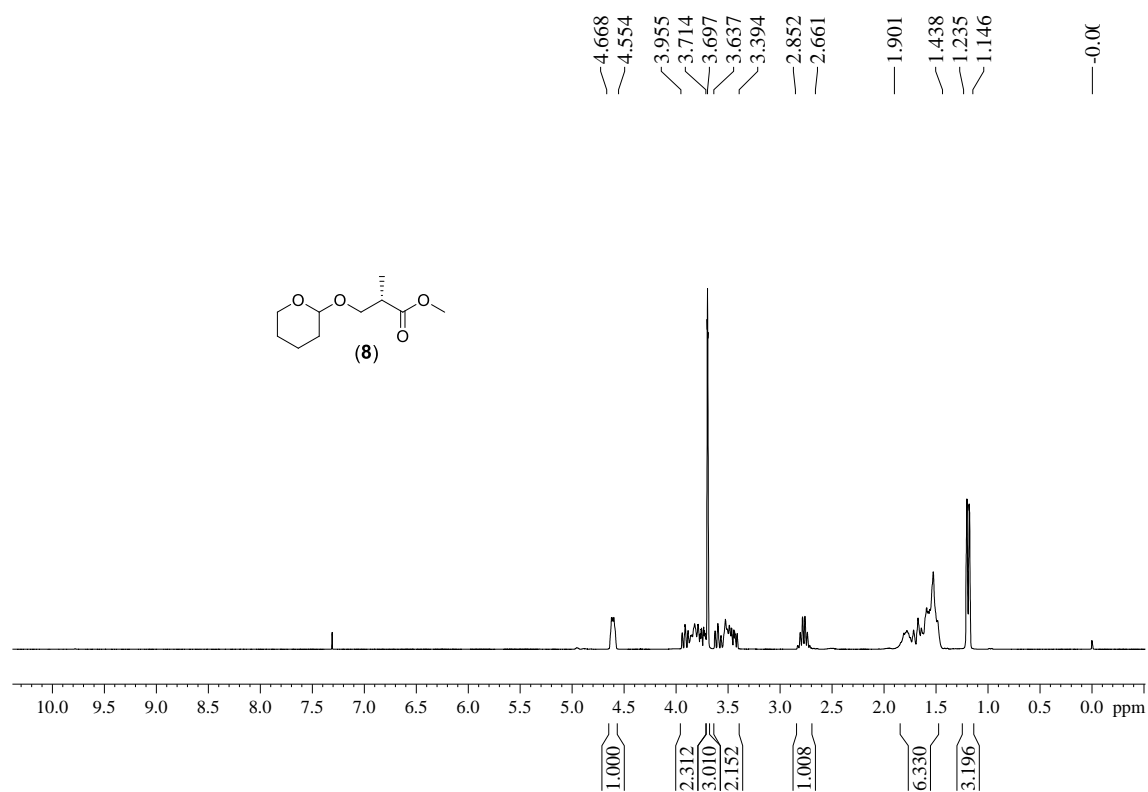
Espectro de massas do composto (6)



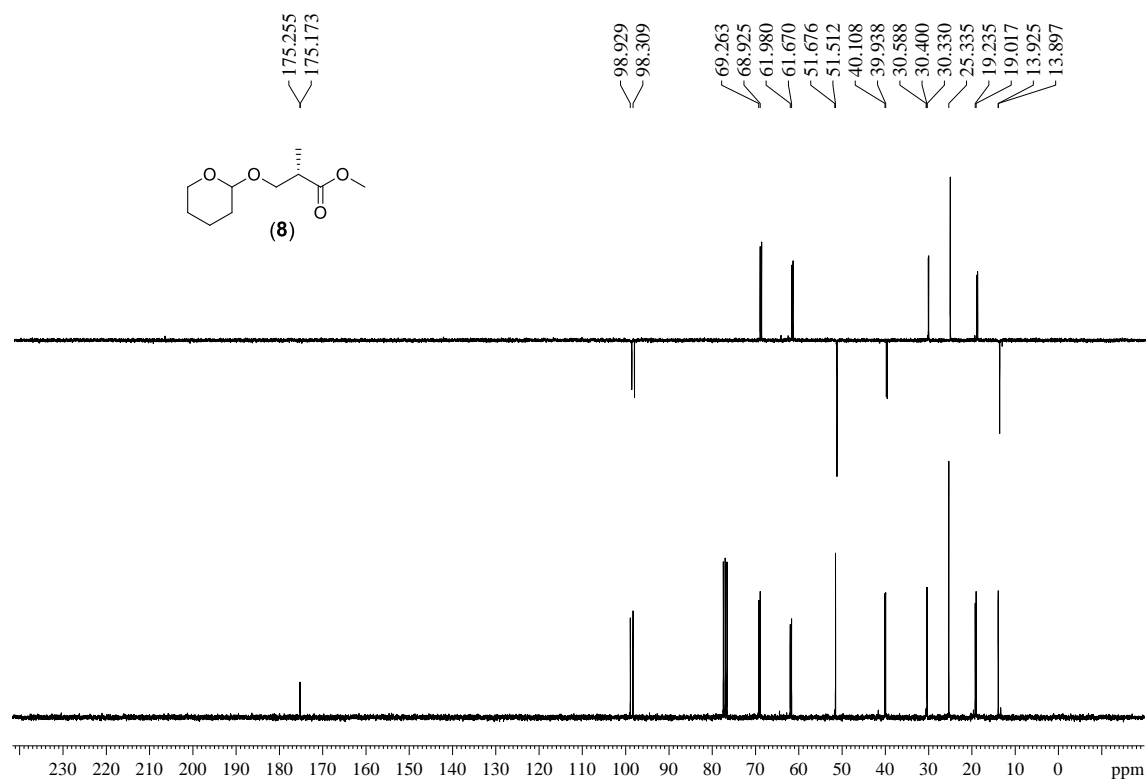
Espectro na região do infravermelho do composto (6)



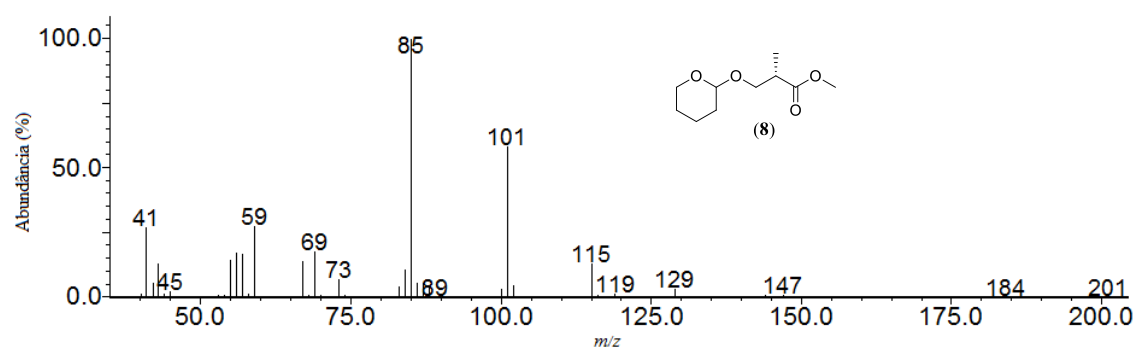
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do composto **(8)**



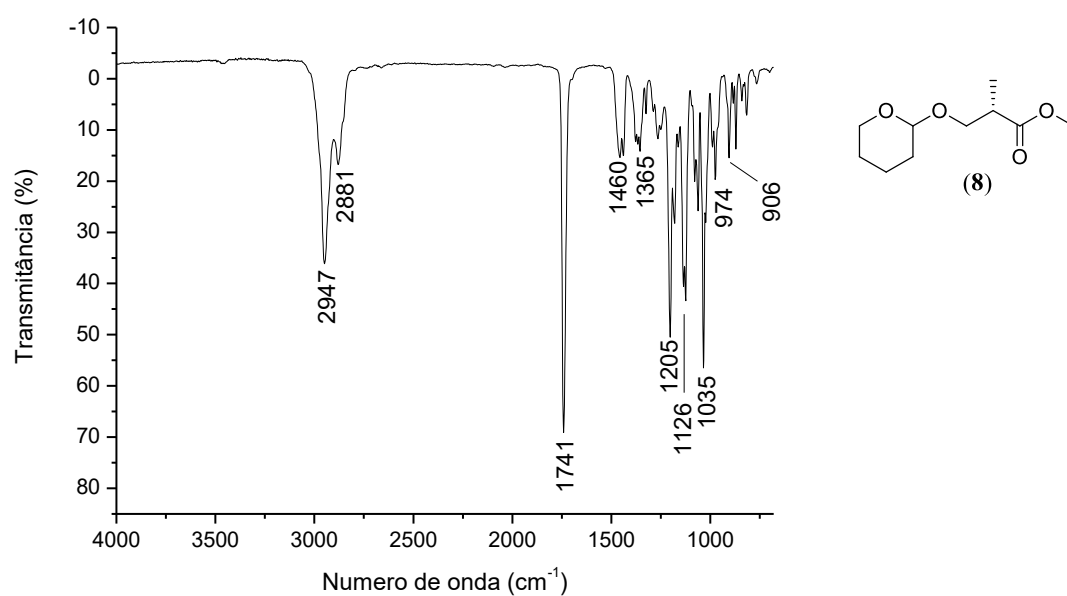
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) do composto **(8)**



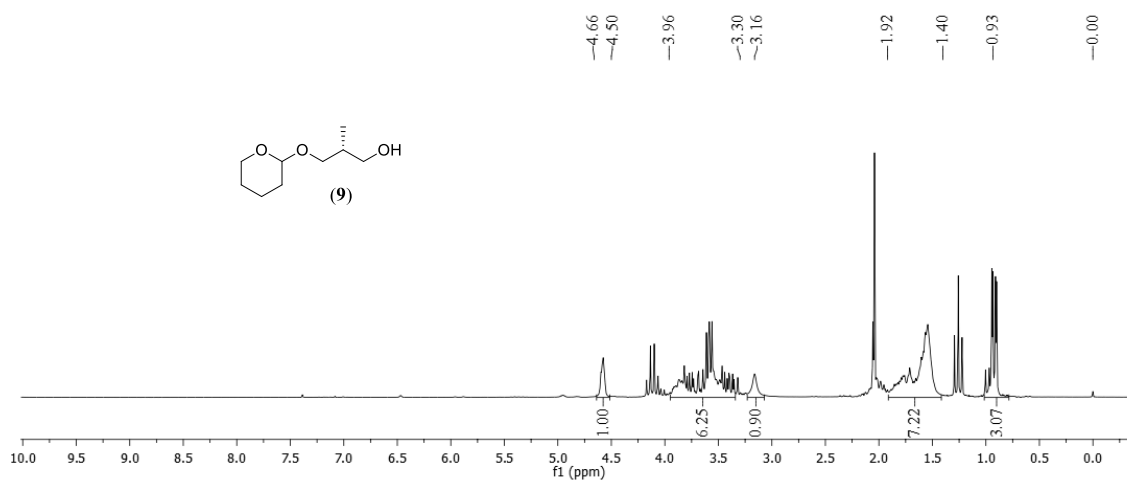
Espectro de massas do composto (8)



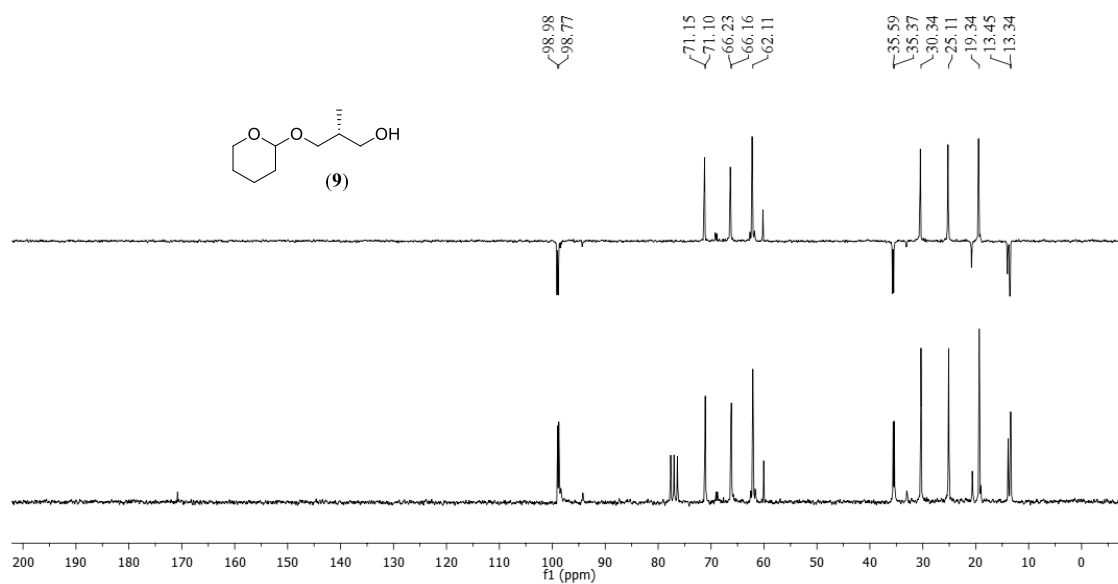
Espectro na região do infravermelho do composto (8)



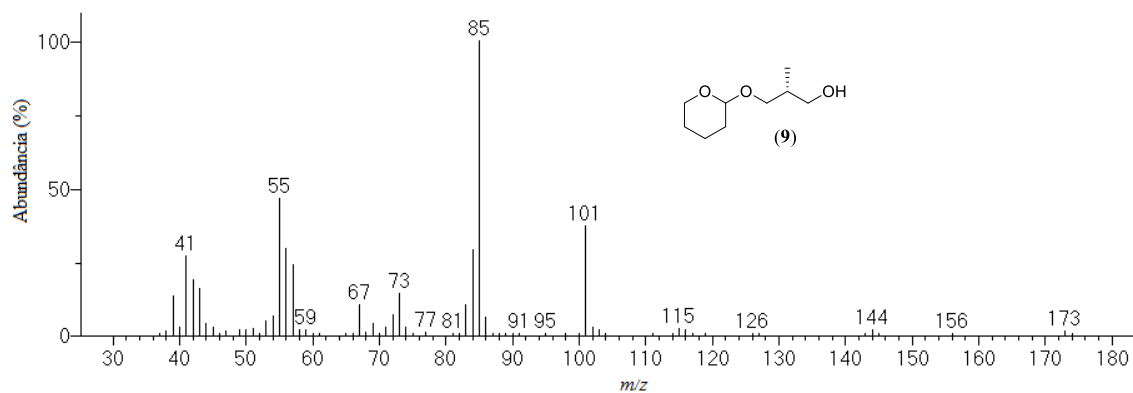
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do composto (9)



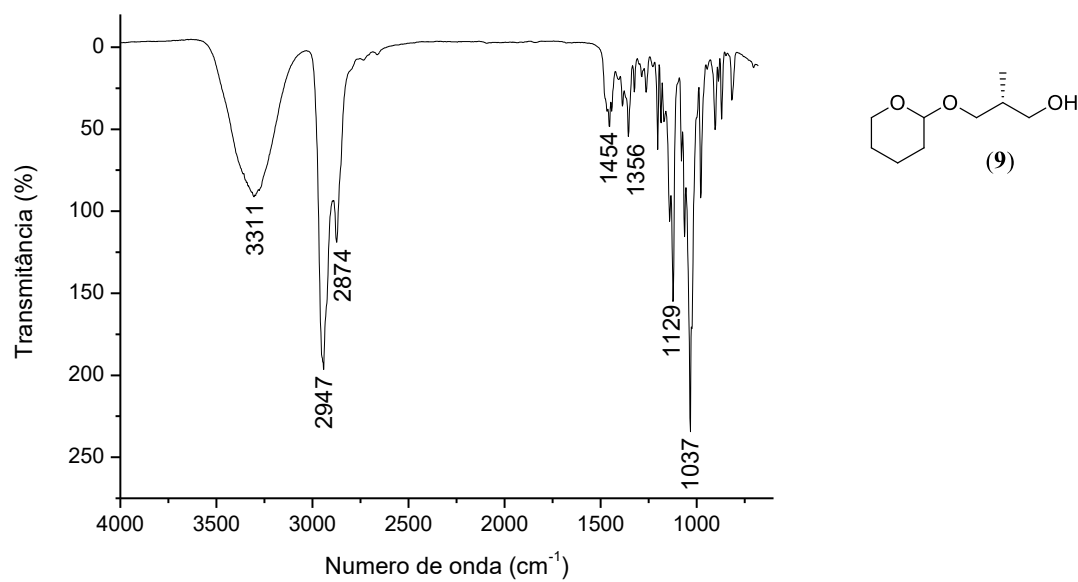
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) e DEPT 135 (superior) do composto (9)



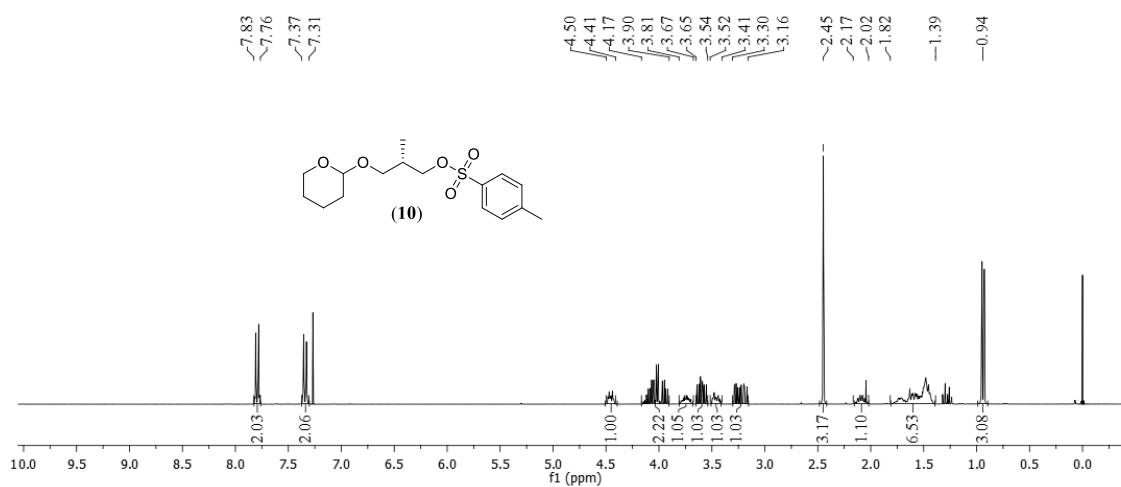
Espectro de massas do composto (9)



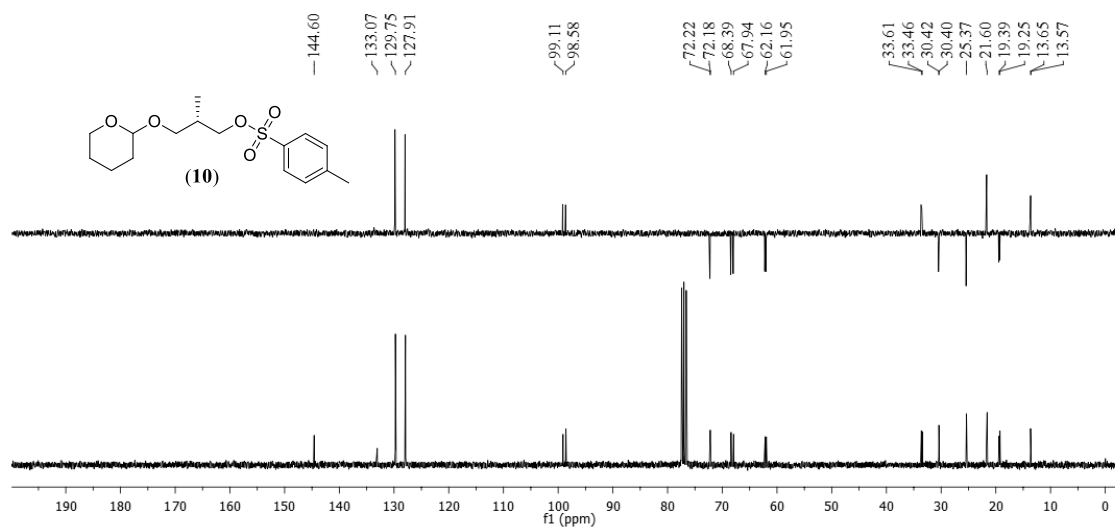
Espectro na região do infravermelho do composto (9)



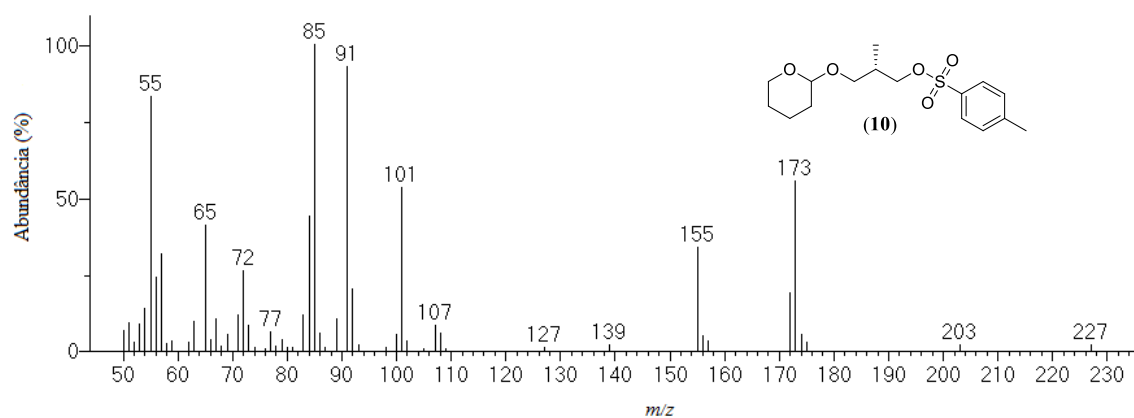
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do composto **(10)**



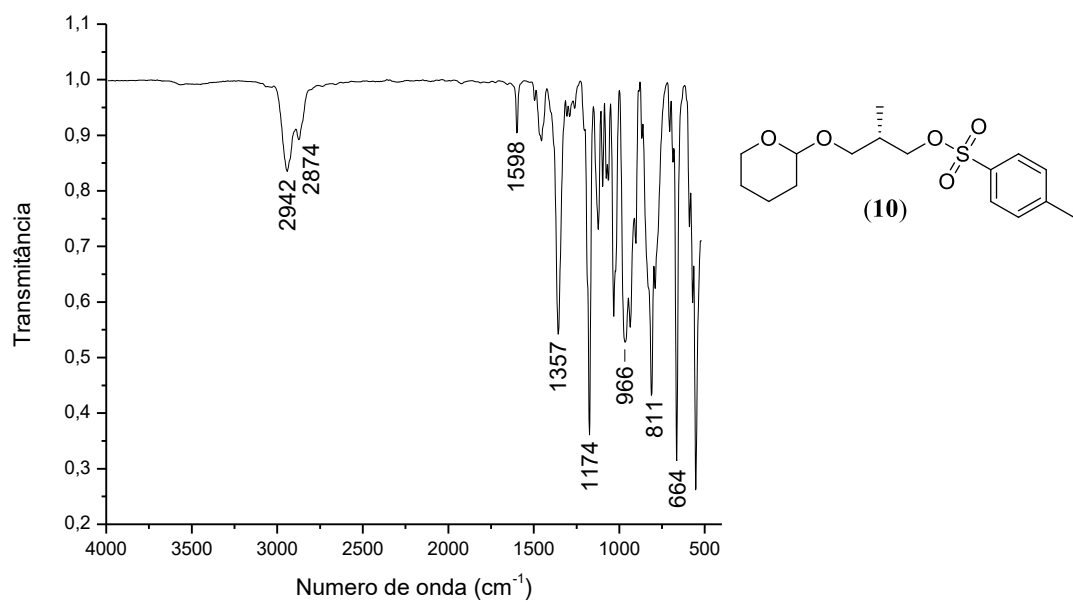
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) e DEPT 135 (superior) do composto **(10)**



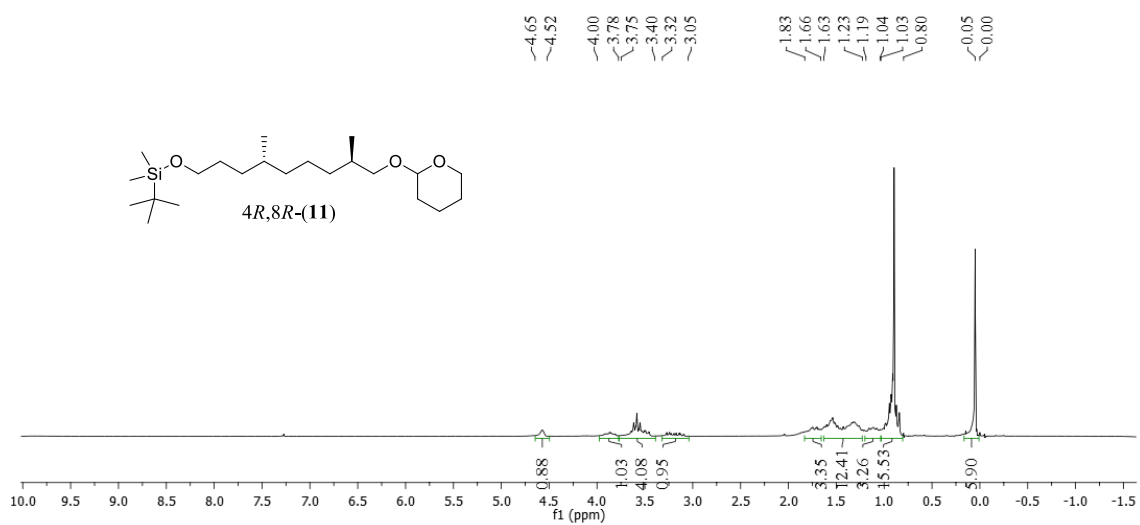
Espectro de massas do composto (10)



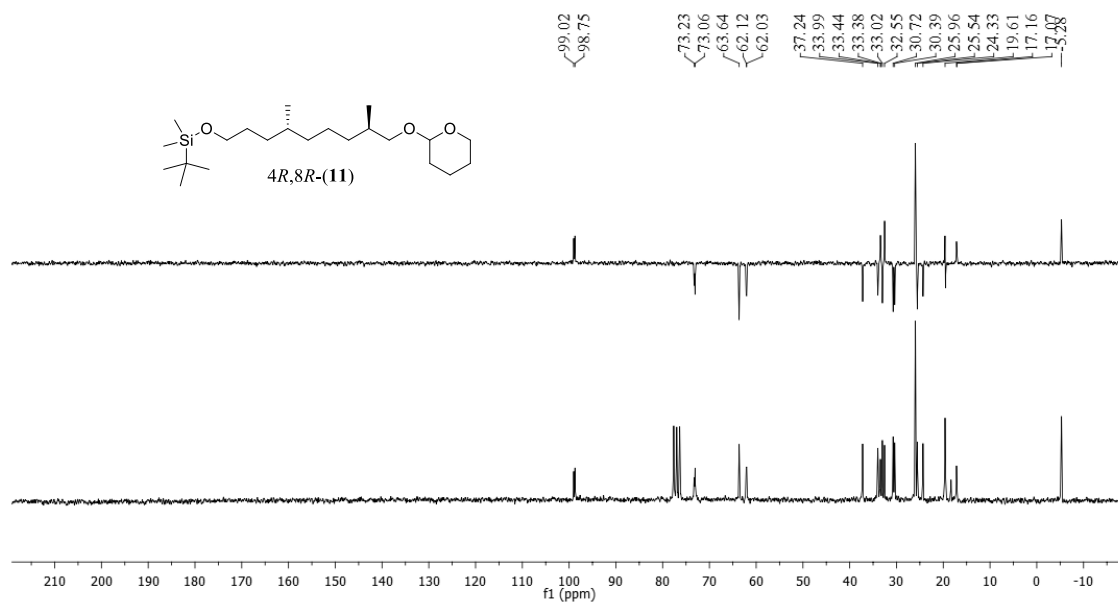
Espectro na região do infravermelho do composto (10)



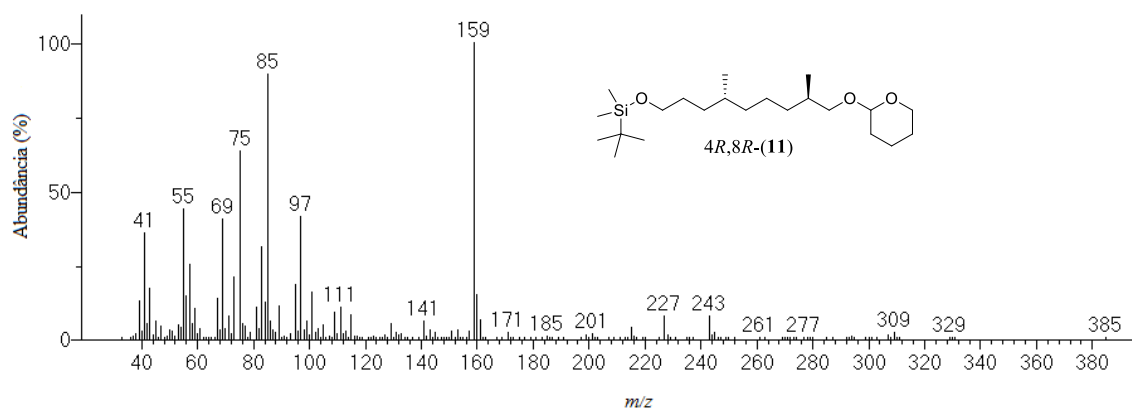
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) do composto **4*R*,8*R*-(11)**



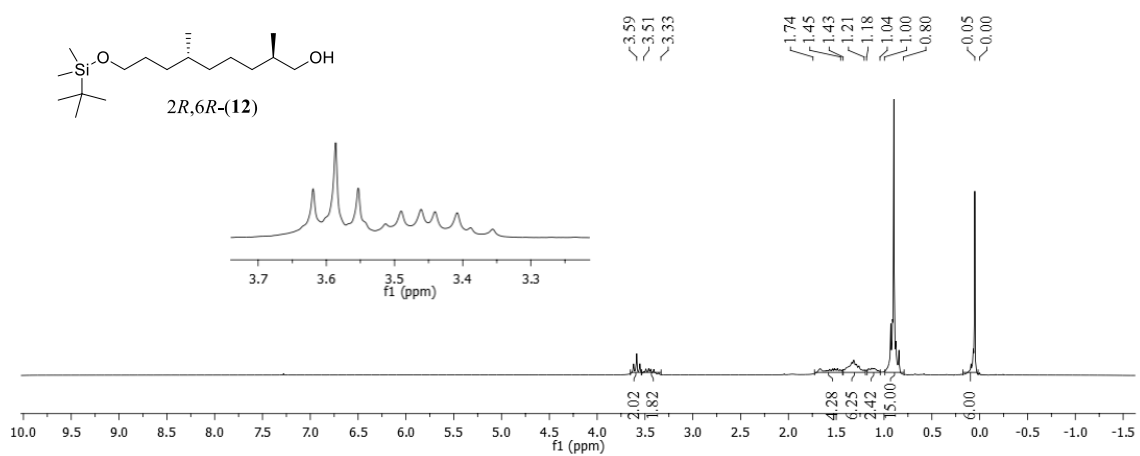
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz) e DEPT 135 (superior) do composto **4*R*,8*R*-(11)**



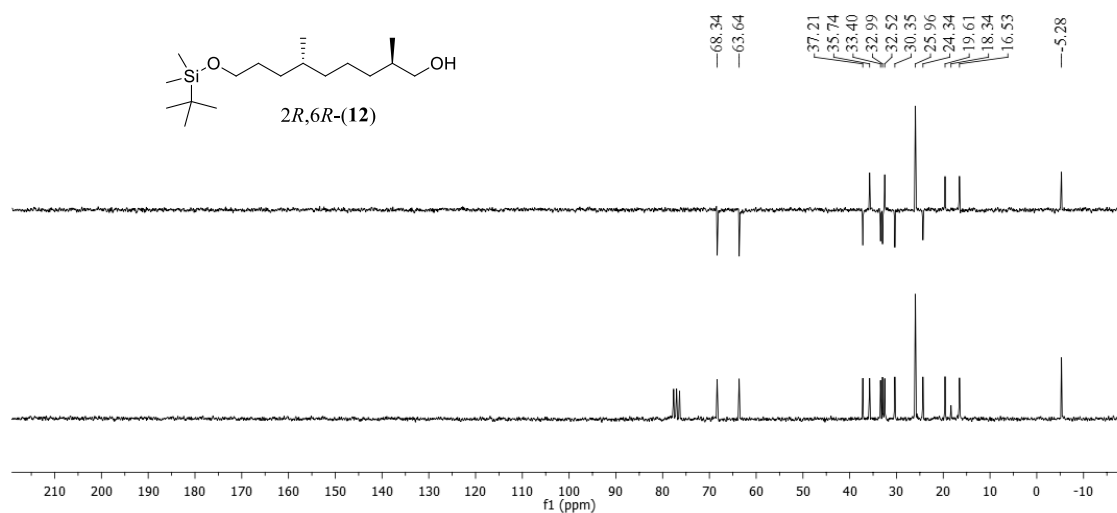
Espectro de massas do composto 4*R*,8*R*-(**11**)



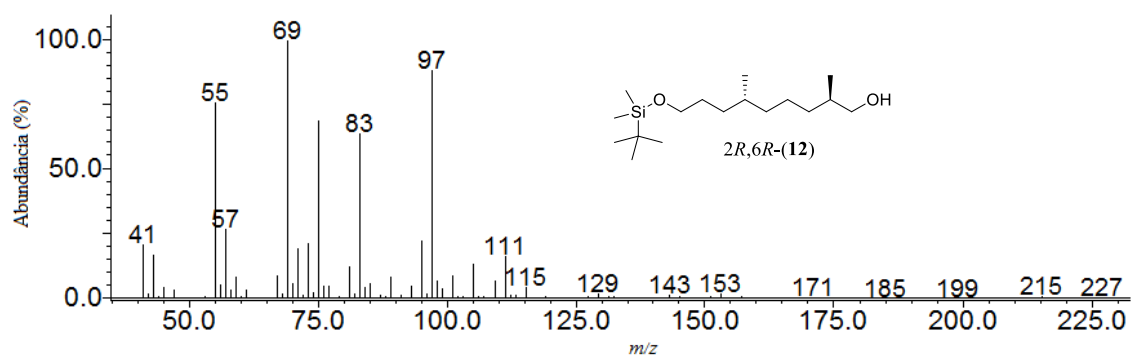
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) do composto $2R,6R$ -(**12**)



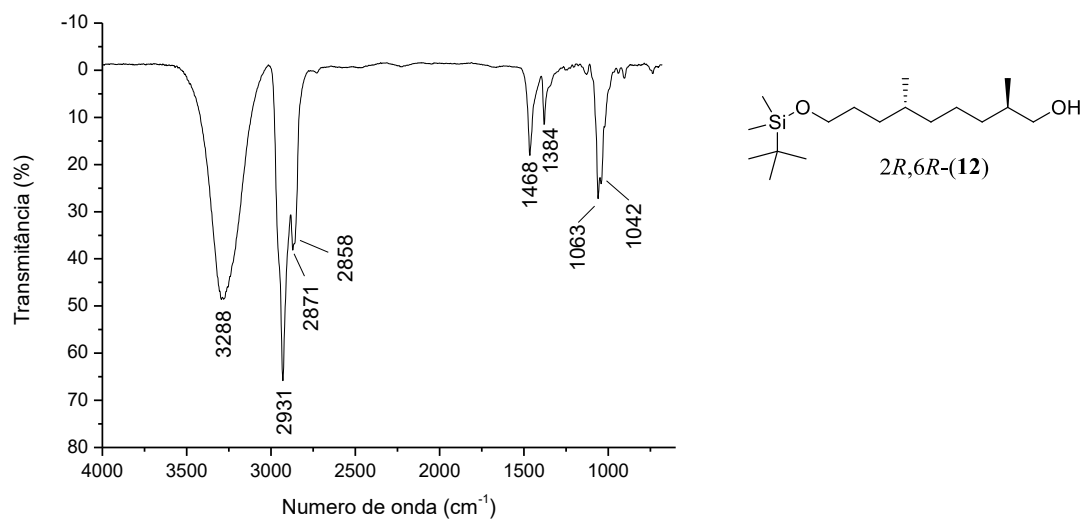
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz) e DEPT 135 (superior) do composto $2R,6R$ -(**12**)



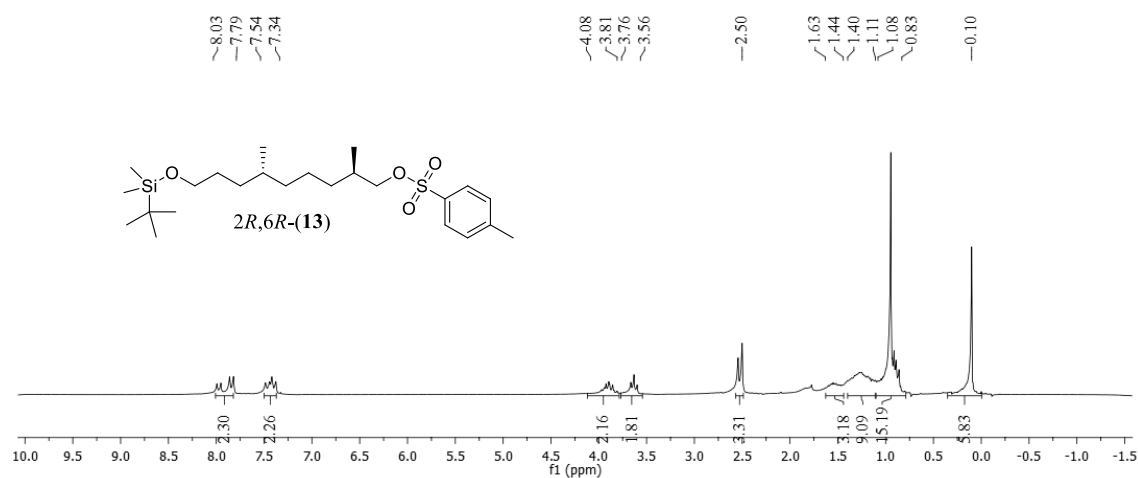
Espectro de massas do composto 2*R*,6*R*-(12)



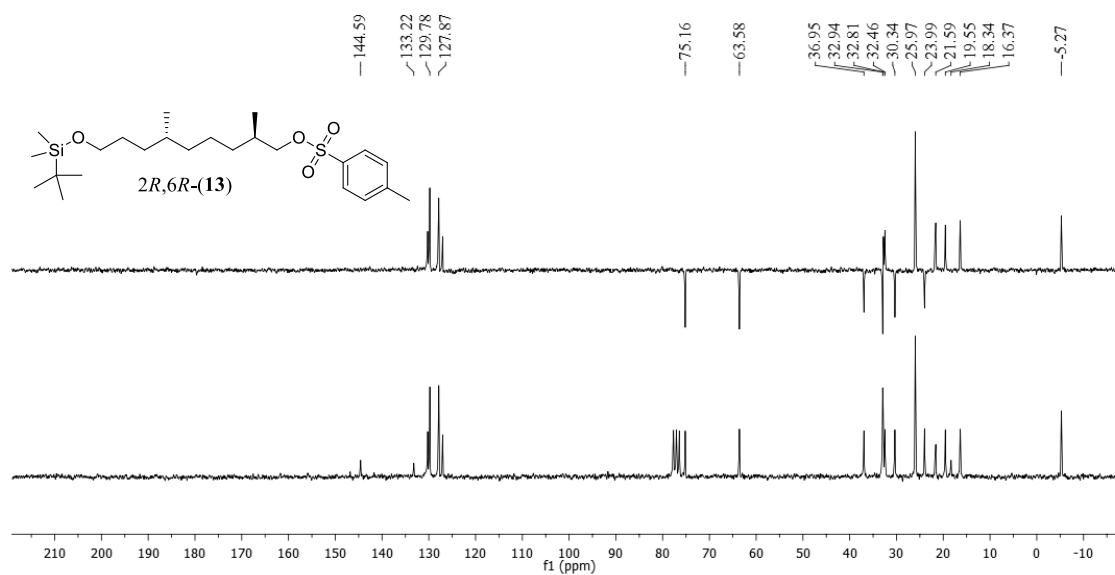
Espectro na região do infravermelho do composto 2*R*,6*R*-(12)



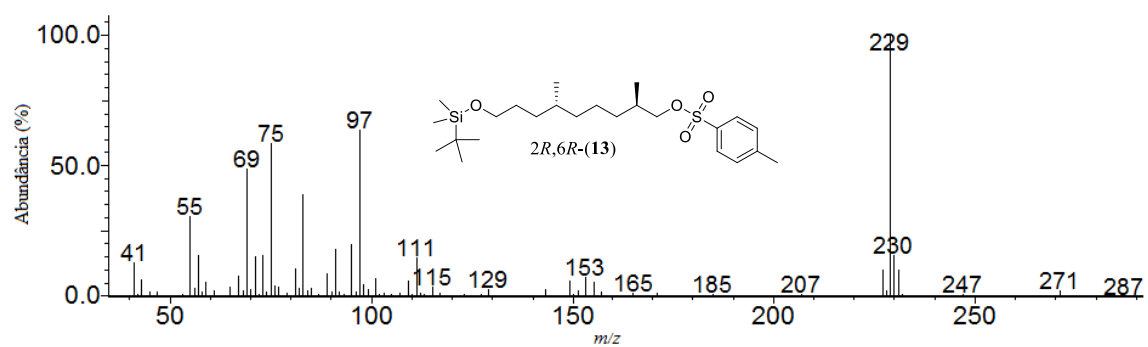
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) do composto *2R,6R*-(**13**)



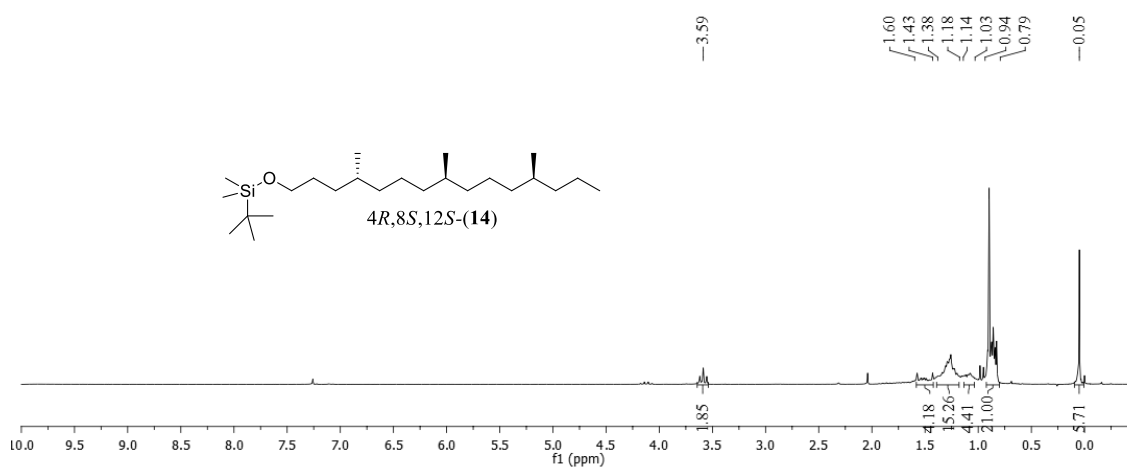
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz) e DEPT 135 (superior) do composto *2R,6R*-(**13**)



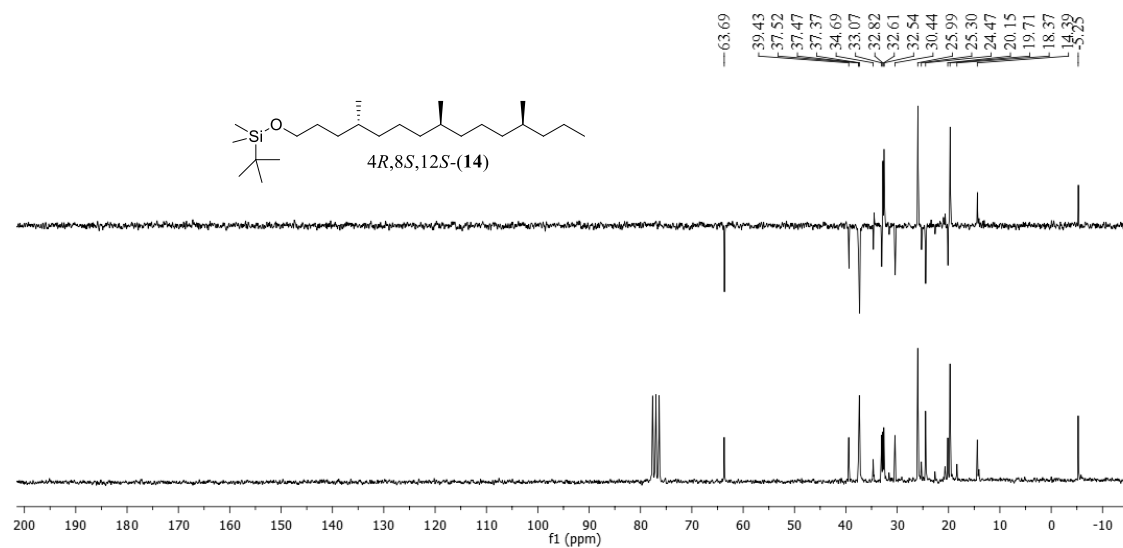
Espectro de massas do composto 2*R*,6*R*-(**13**)



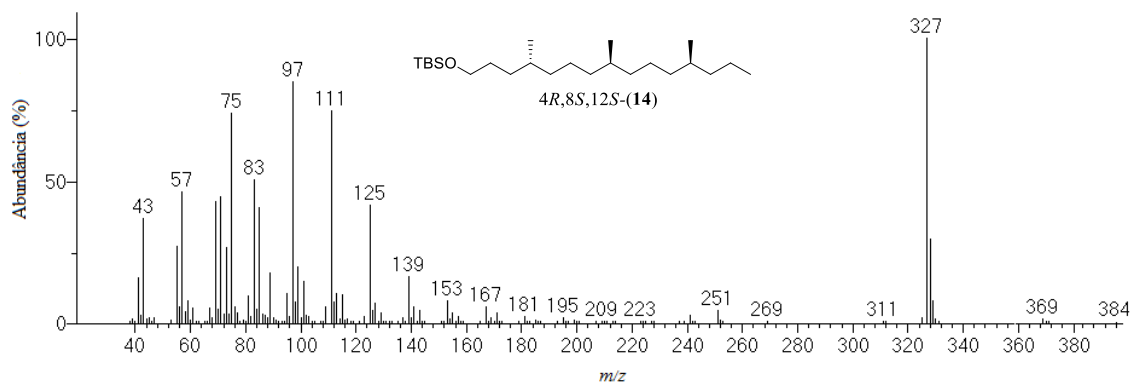
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) do composto 4*R*,8*S*,12*S*-(**14**)



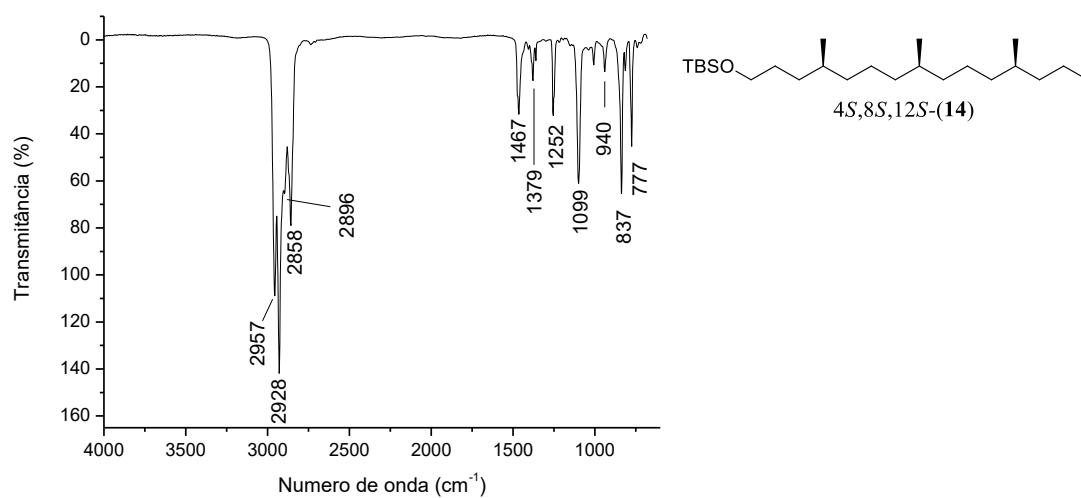
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz) e DEPT 135 (superior) do composto 4*R*,8*S*,12*S*-(**14**)



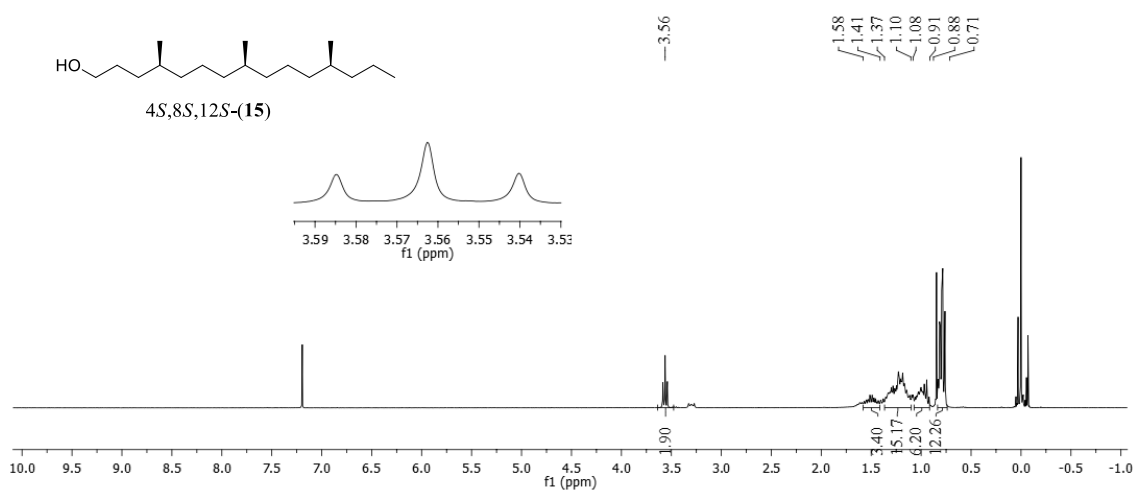
Espectro de massas do composto 4*R*,8*S*,12*S*-(**14**)



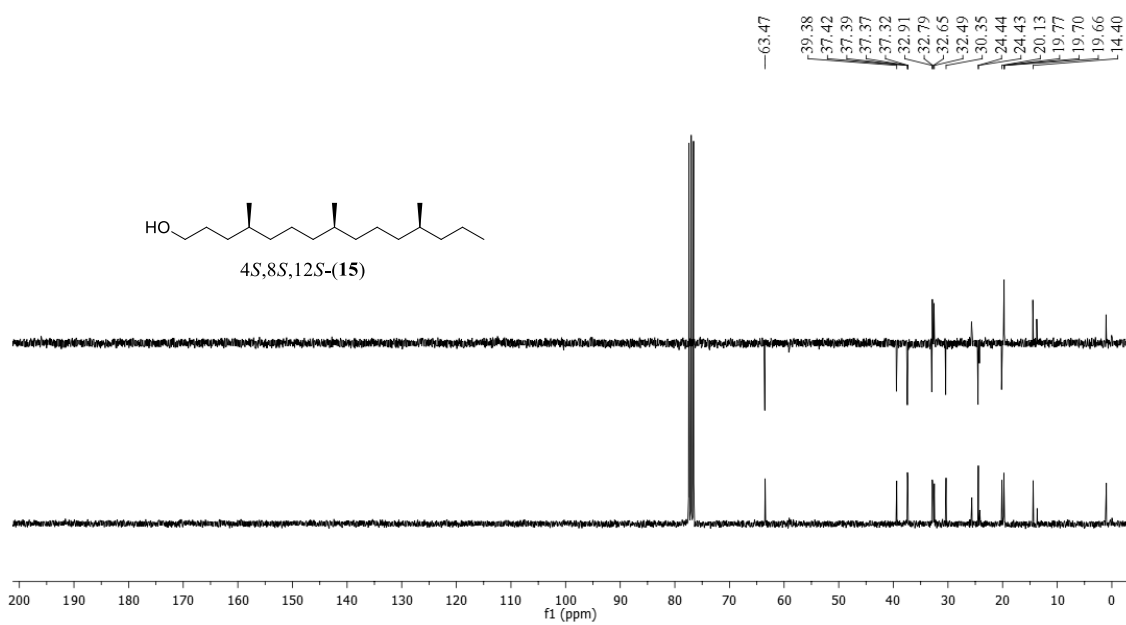
Espectro na região do infravermelho do composto 4*S*,8*S*,12*S*-(**14**)



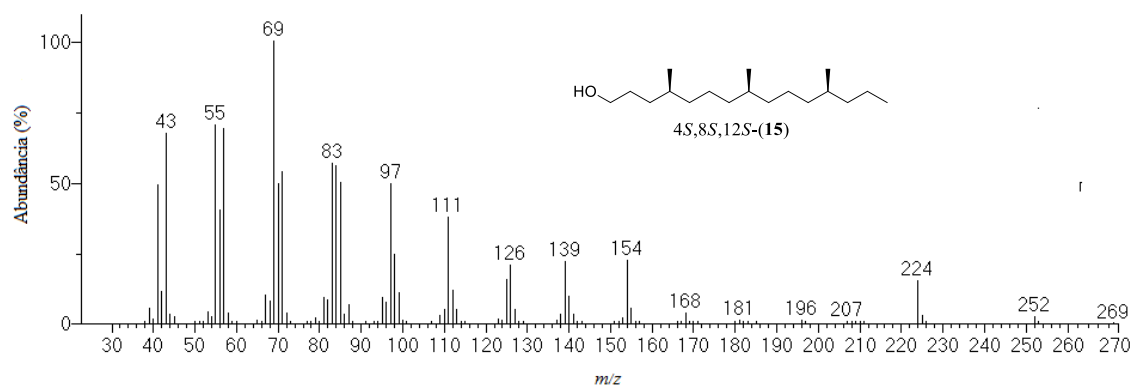
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do composto 4*S*,8*S*,12*S*-(**15**)



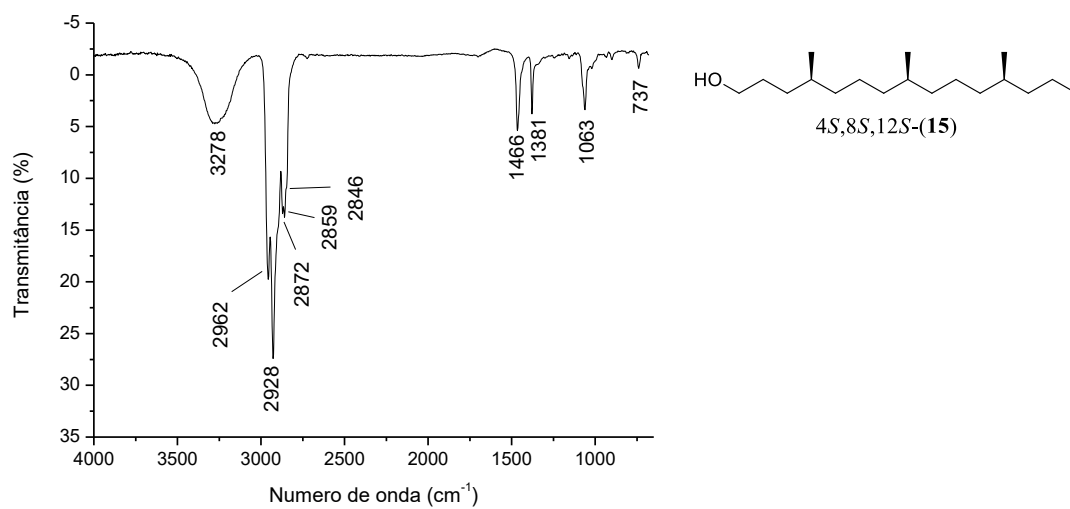
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) e DEPT 135 (superior) do composto 4*S*,8*S*,12*S*-(**15**)



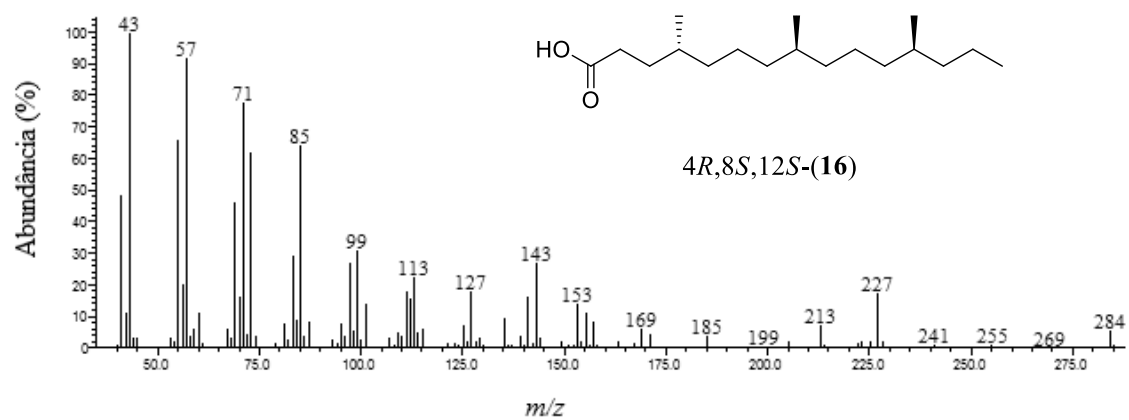
Espectro de massas do composto 4*S*,8*S*,12*S*-(**15**)



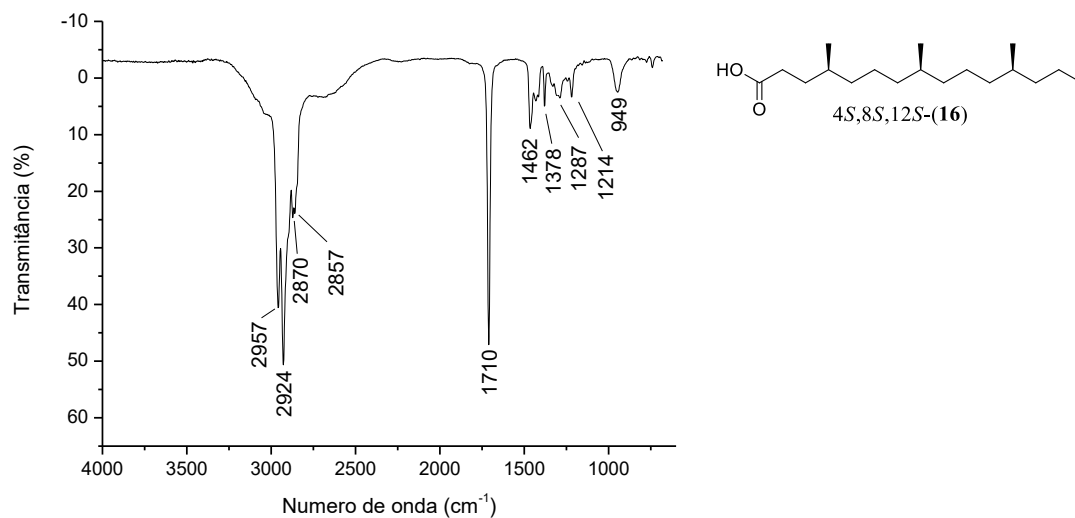
Espectro na região do infravermelho do composto 4*S*,8*S*,12*S*-(**15**)



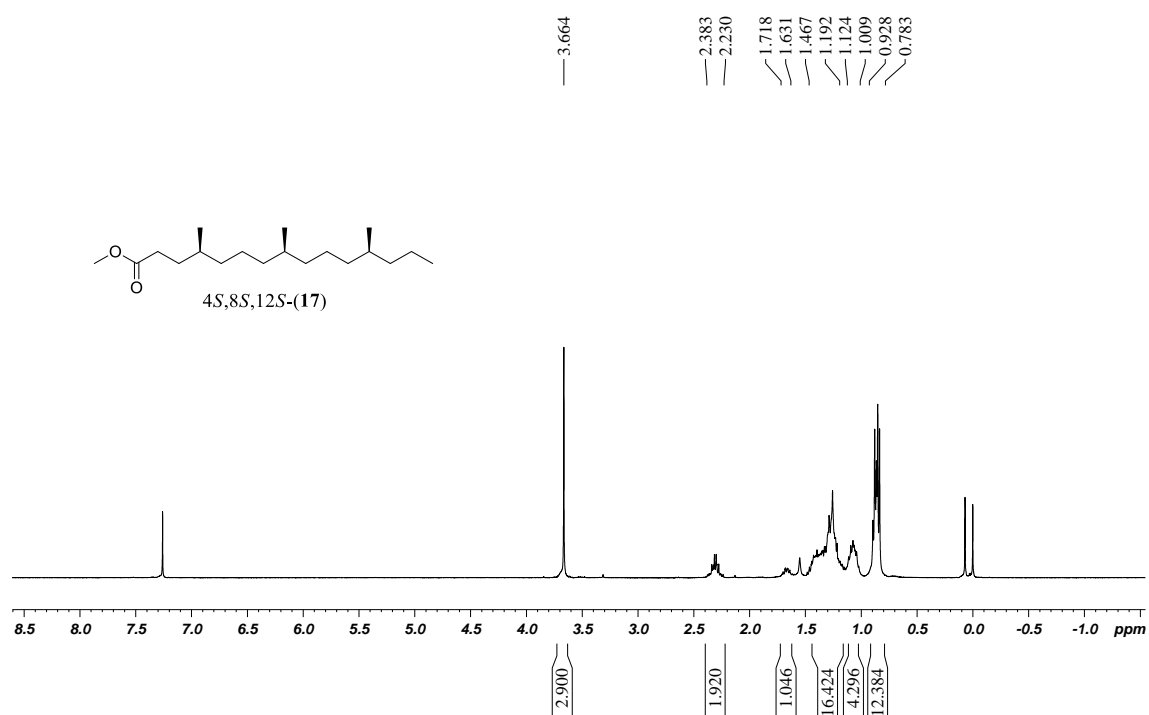
Espectro de massas do composto 4*R*,8*S*,12*S*-(**16**)



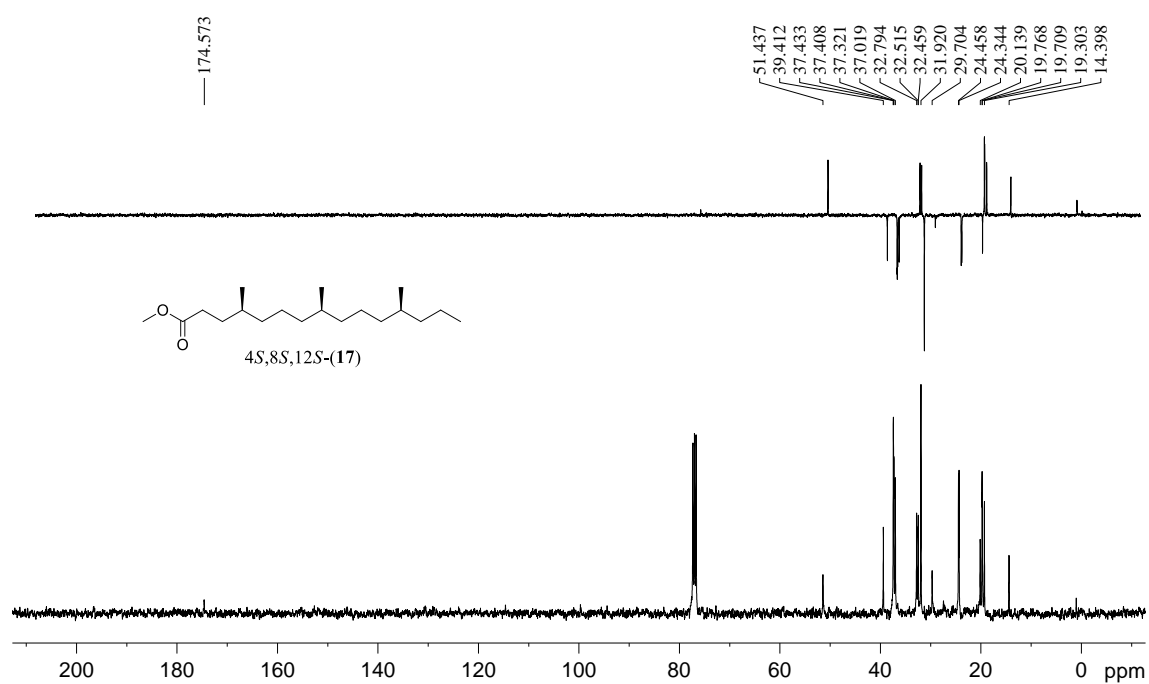
Espectro na região do infravermelho do composto 4*S*,8*S*,12*S*-(**16**)



Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) do composto 4*S*,8*S*,12*S*-(**17**)



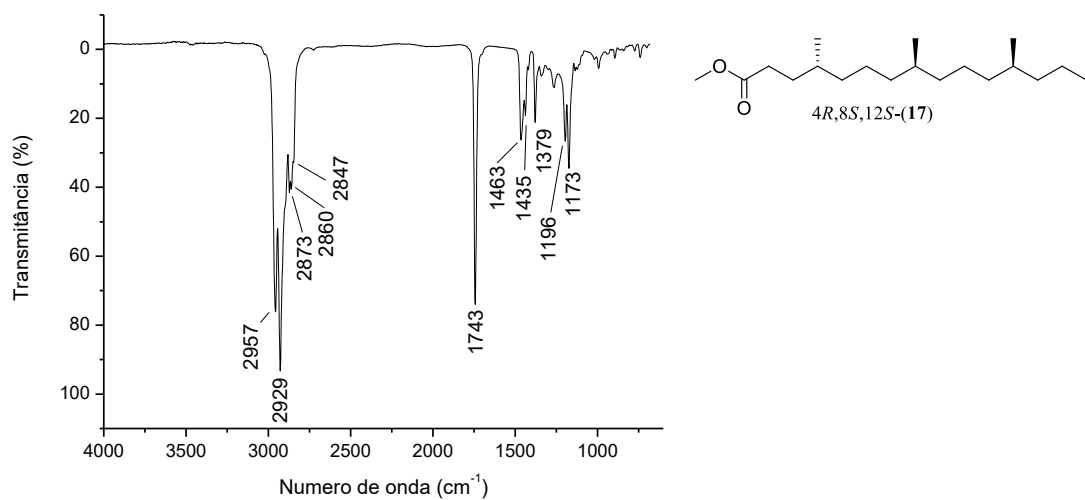
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz) e DEPT 135 (superior) do composto 4*S*,8*S*,12*S*-(**17**)



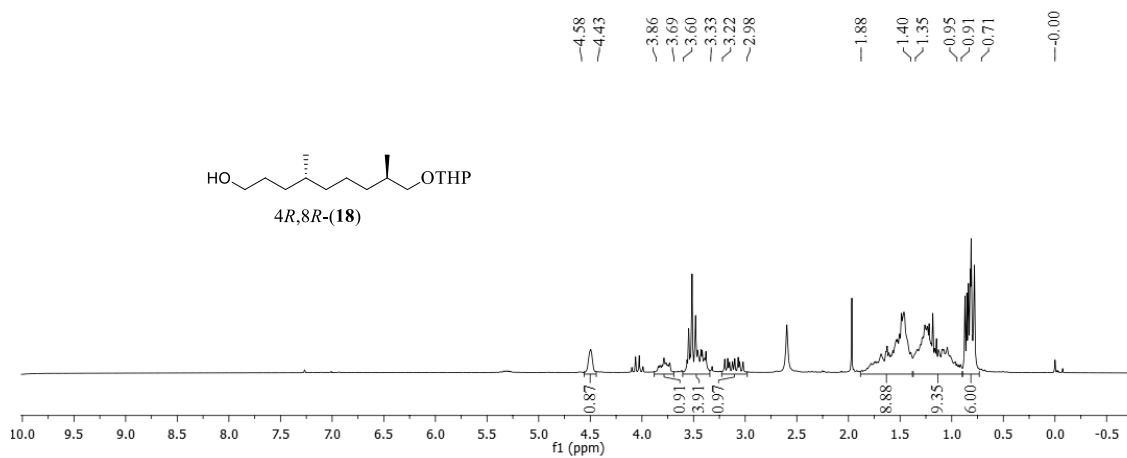
Espectro de massas do composto 4*S*,8*S*,12*S*-(**17**)



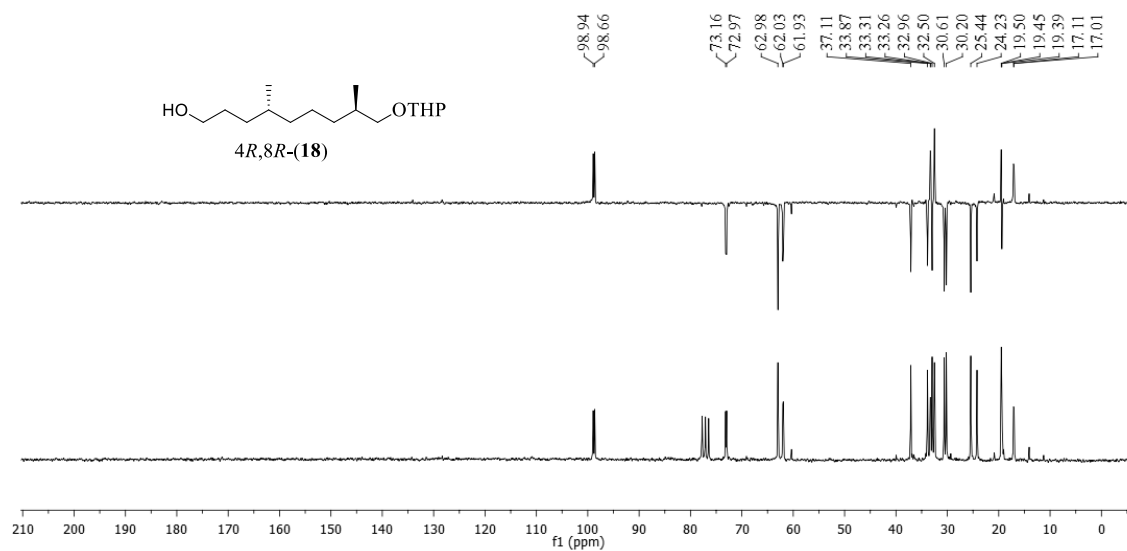
Espectro na região do infravermelho do composto 4*R*,8*S*,12*S*-(**17**)



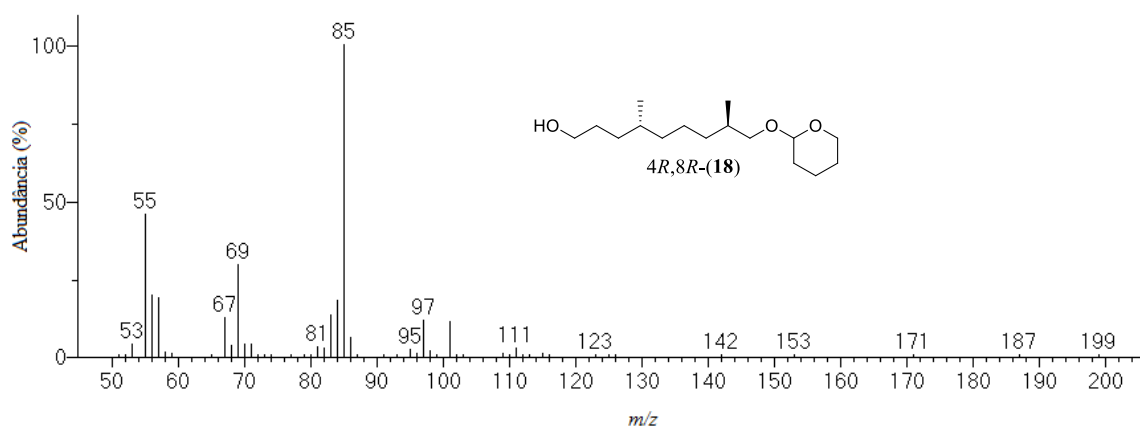
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) do composto **4*R*,8*R*-(18)**



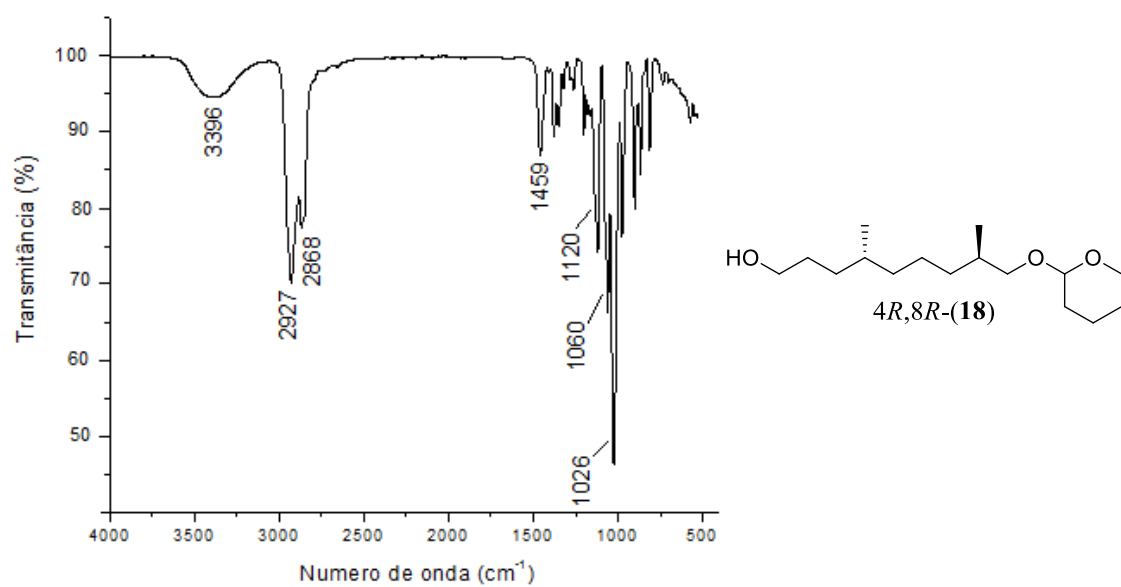
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz) e DEPT 135 (superior) do composto **4*R*,8*R*-(18)**



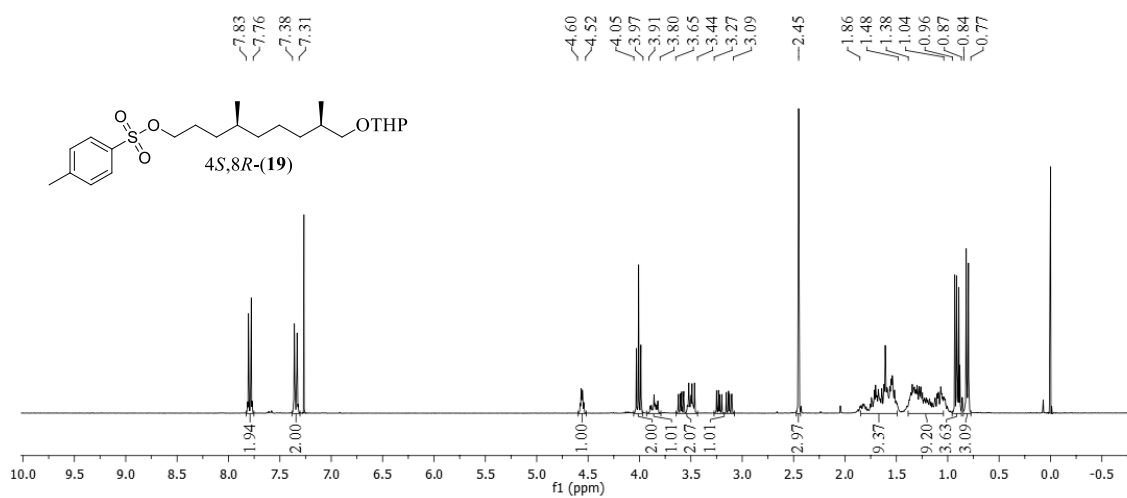
Espectro de massas do composto 4*R*,8*R*-(**18**)



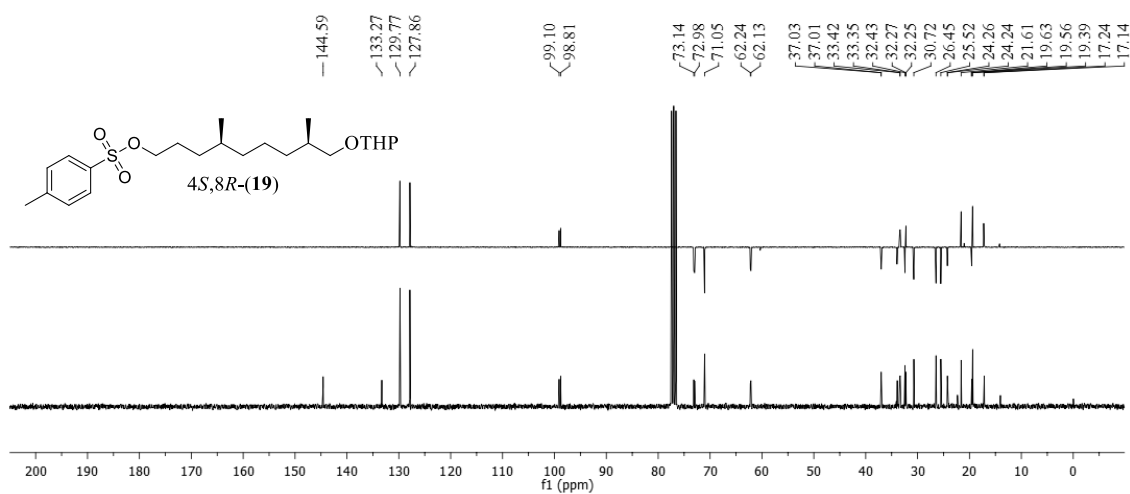
Espectro na região do infravermelho do composto 4*R*,8*R*-(**18**)



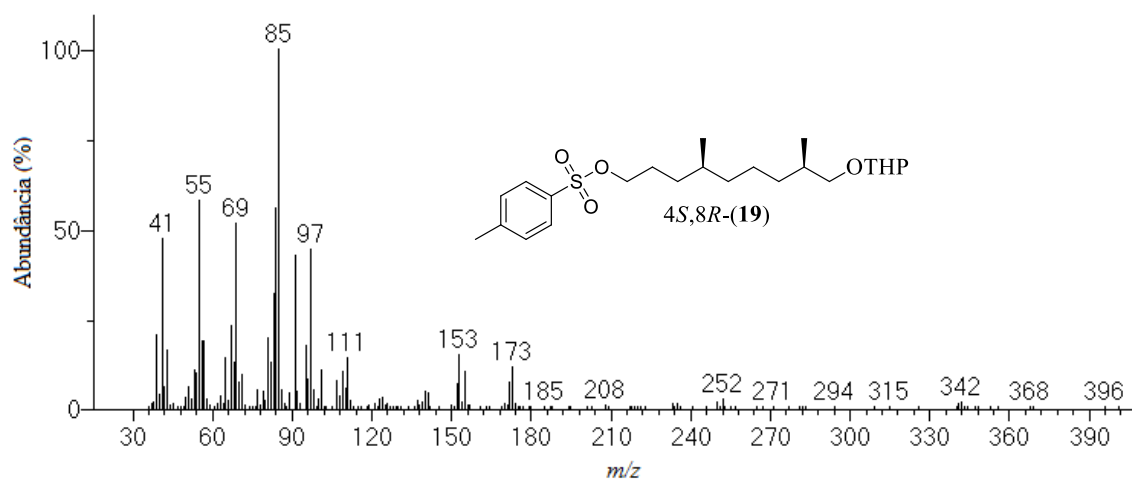
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do composto 4*S*,8*R*-(**19**)



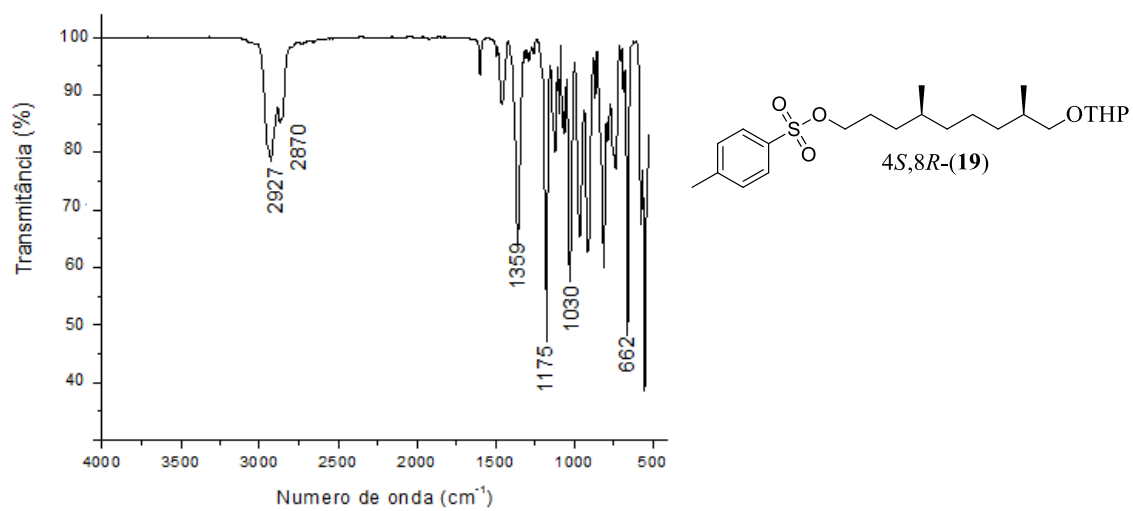
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) e DEPT 135 (superior) do composto 4*S*,8*R*-(**19**)



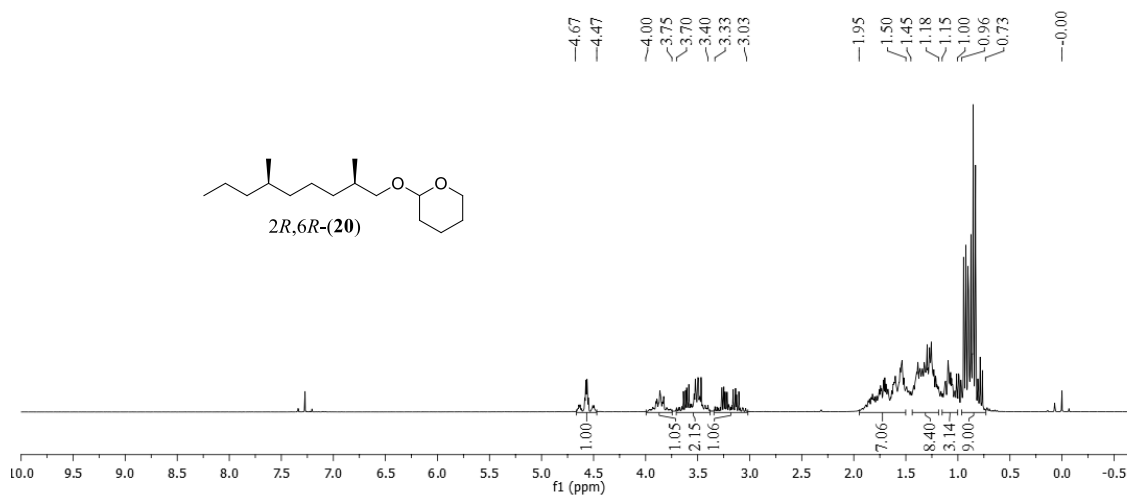
Espectro de massas do composto 4*S*,8*R*-(**19**)



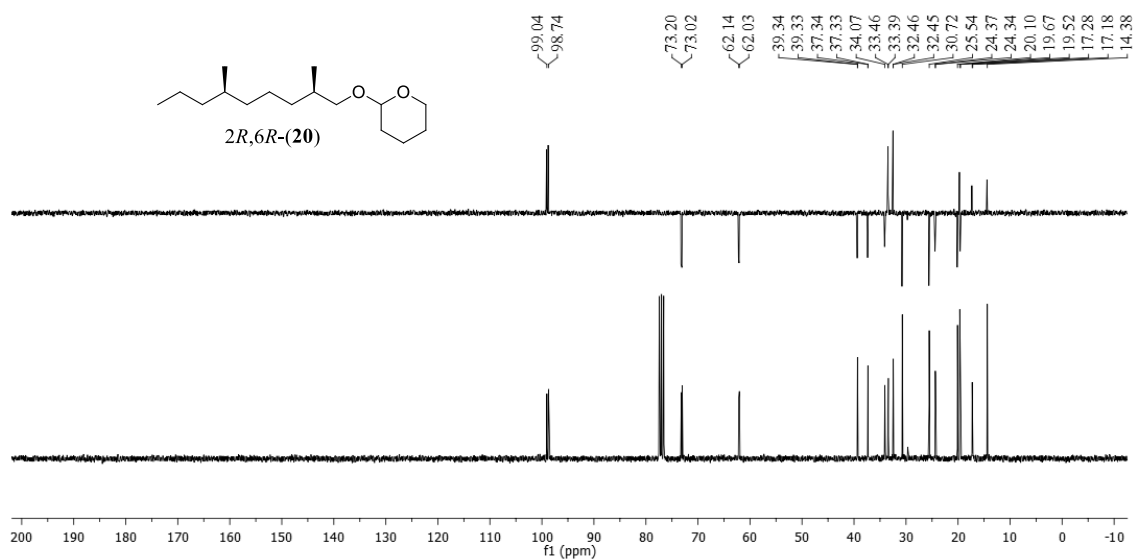
Espectro na região do infravermelho do composto 4*S*,8*R*-(**19**)



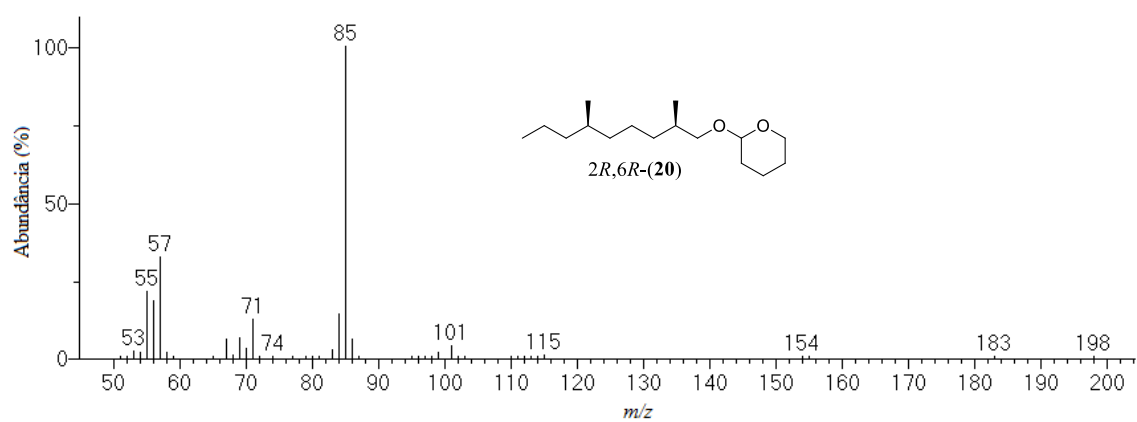
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do composto *2R,6R*-(**20**)



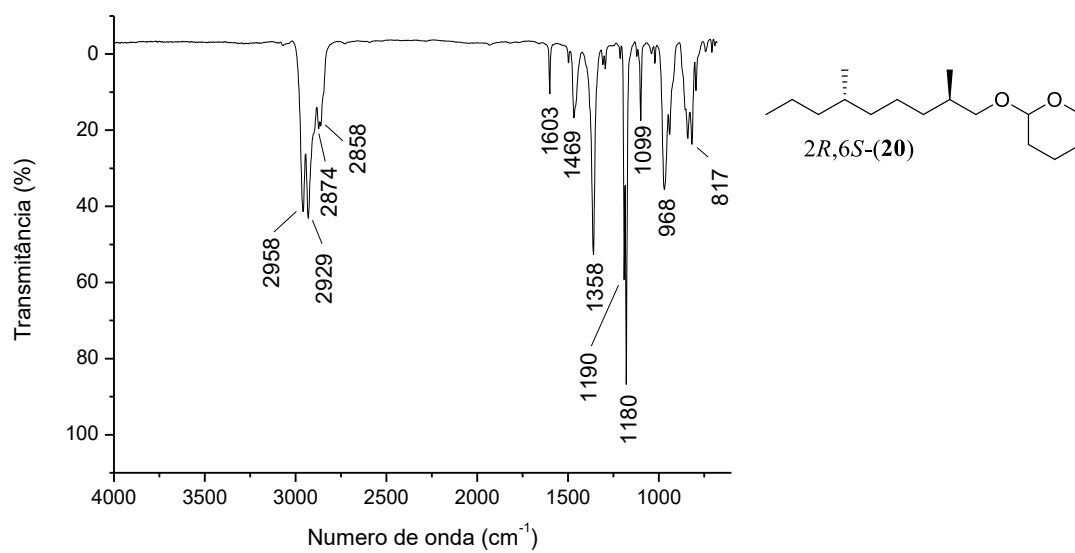
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz) e DEPT 135 (superior) do composto *2R,6R*-(**20**)



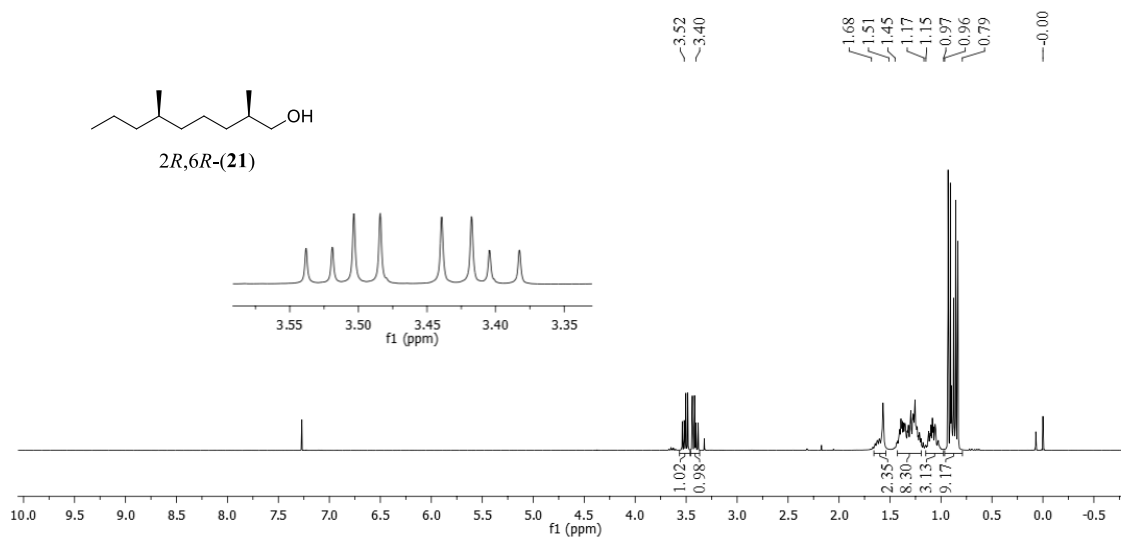
Espectro de massas do composto 2*R*,6*R*-(**20**)



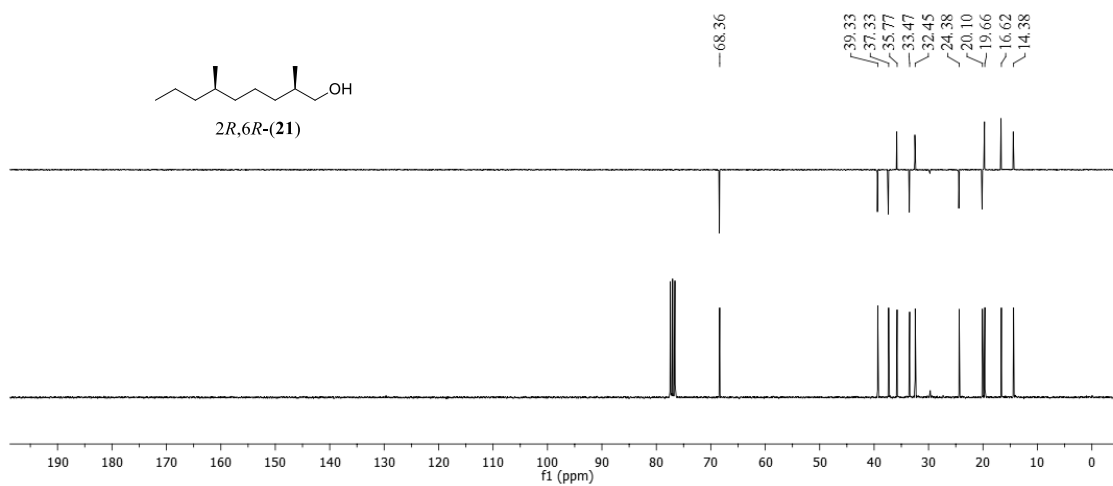
Espectro na região do infravermelho do composto 2*R*,6*S*-(**20**)



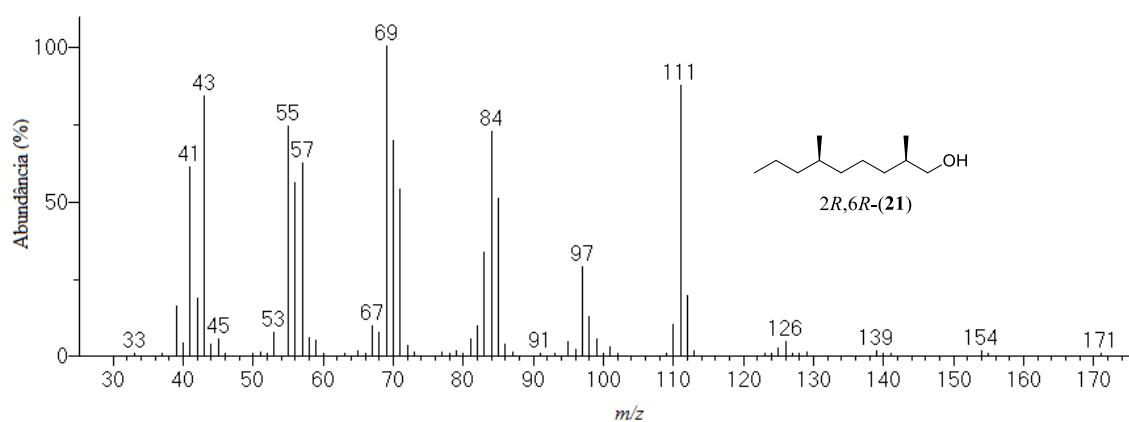
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do composto *2R,6R*-(**21**)



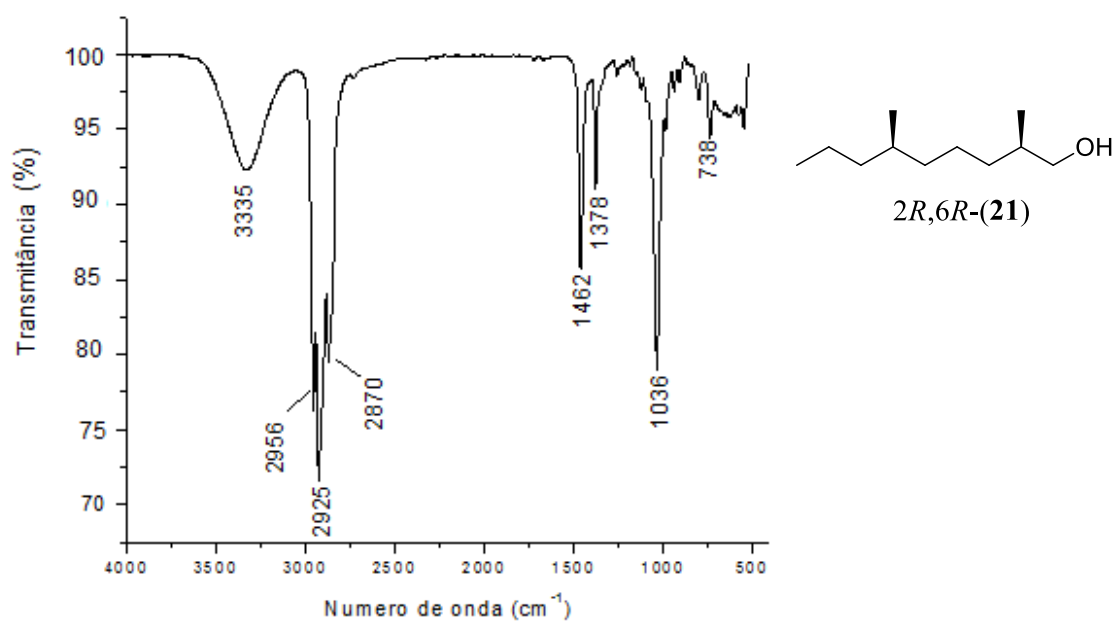
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) e DEPT 135 (superior) do composto *2R,6R*-(**21**)



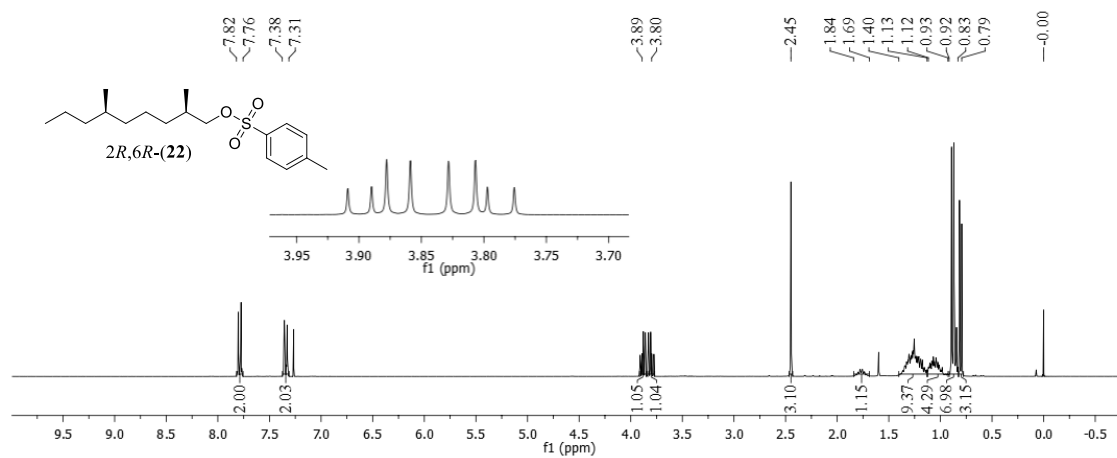
Espectro de massas do composto **2R,6R-(21)**



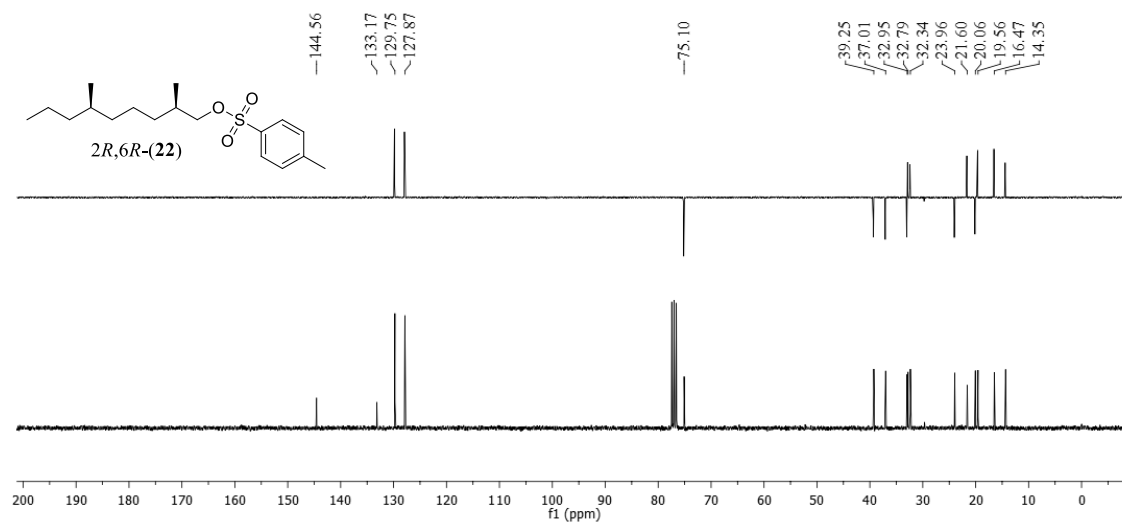
Espectro na região do infravermelho do composto **2R,6R-(21)**



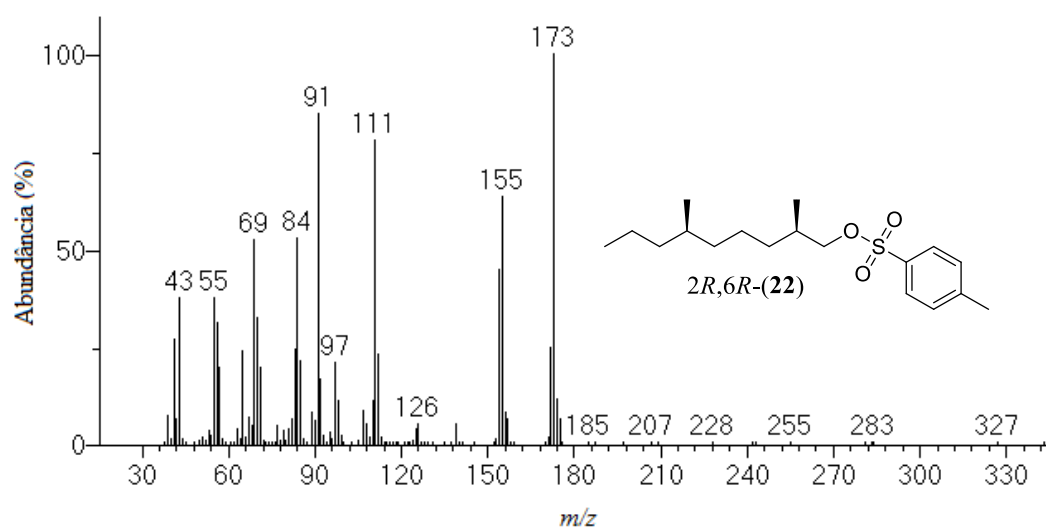
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do composto *2R,6R*-(**22**)



Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) e DEPT 135 (superior) do composto *2R,6R*-(**22**)

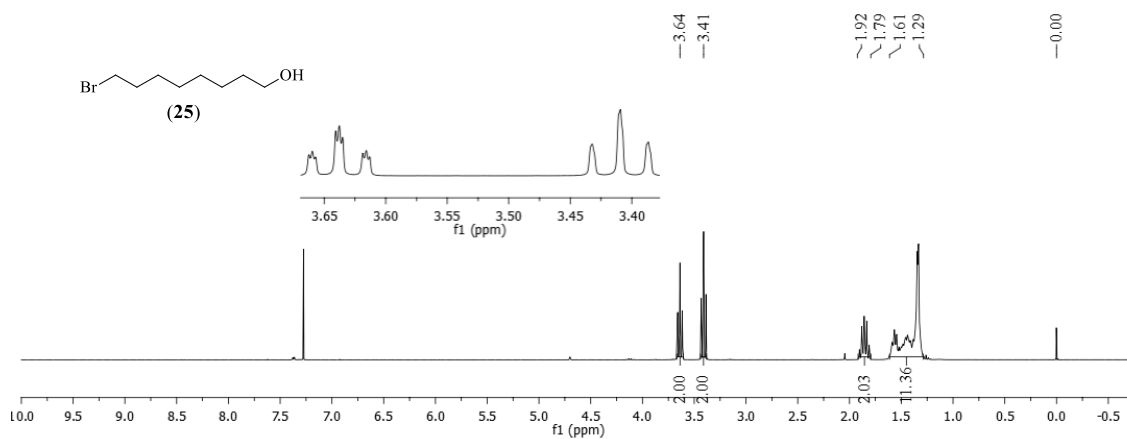


Espectro de massas do composto **2*R*,6*R*-(22)**

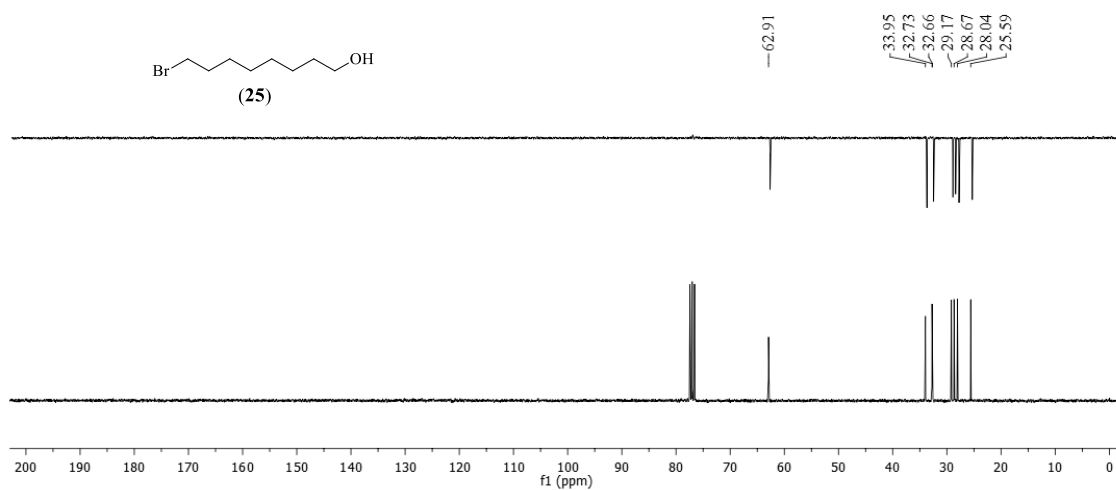


APÊNDICE II - ESPECTROS SELECIONADOS PARA O CAPÍTULO II

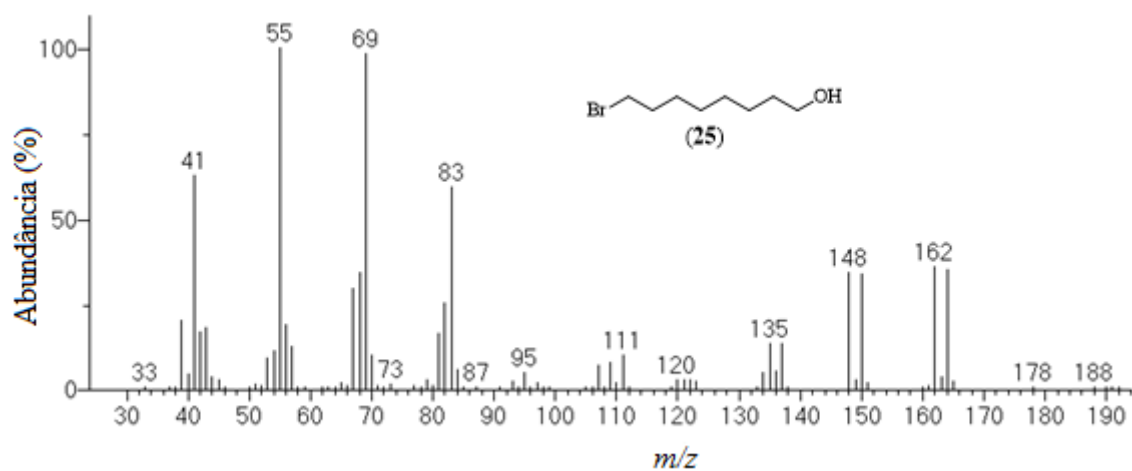
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do composto **25**



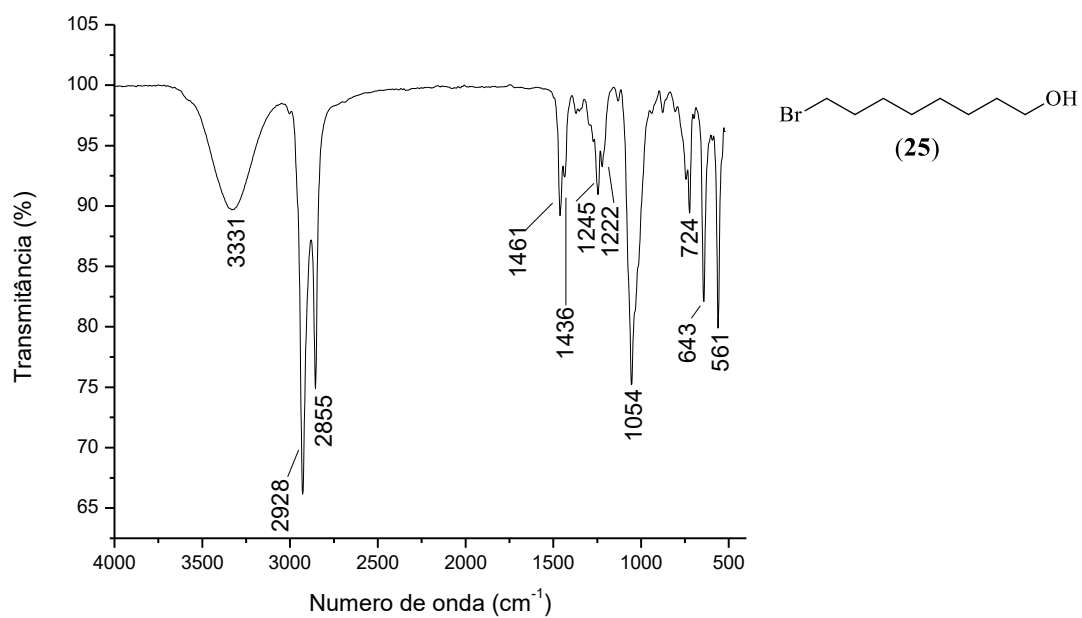
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) e DEPT 135 (superior) do composto **25**



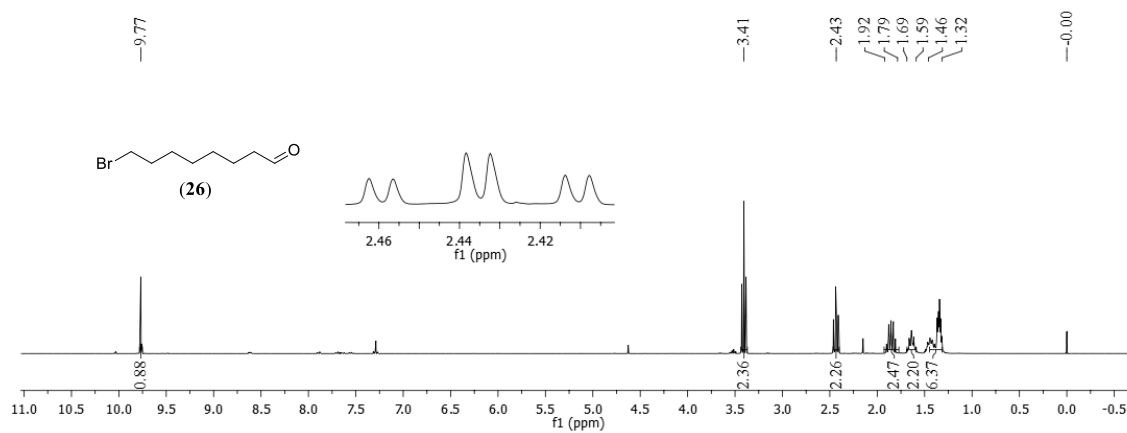
Espectro de massas do composto **25**



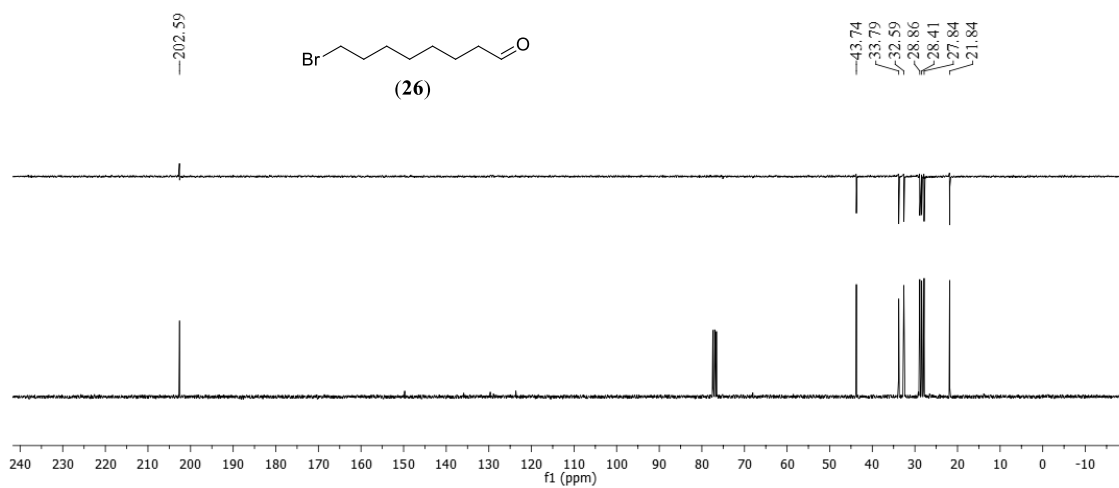
Espectro na região do infravermelho do composto **25**



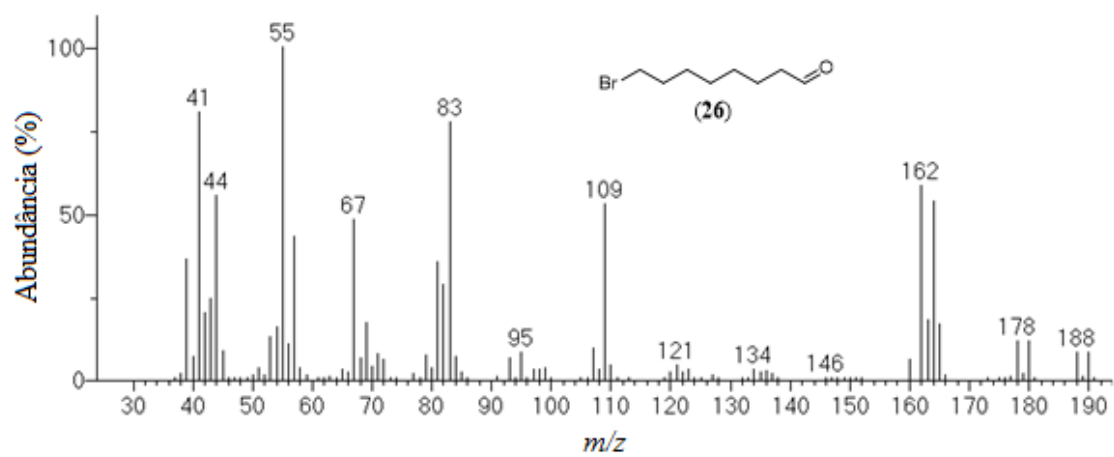
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do composto **26**



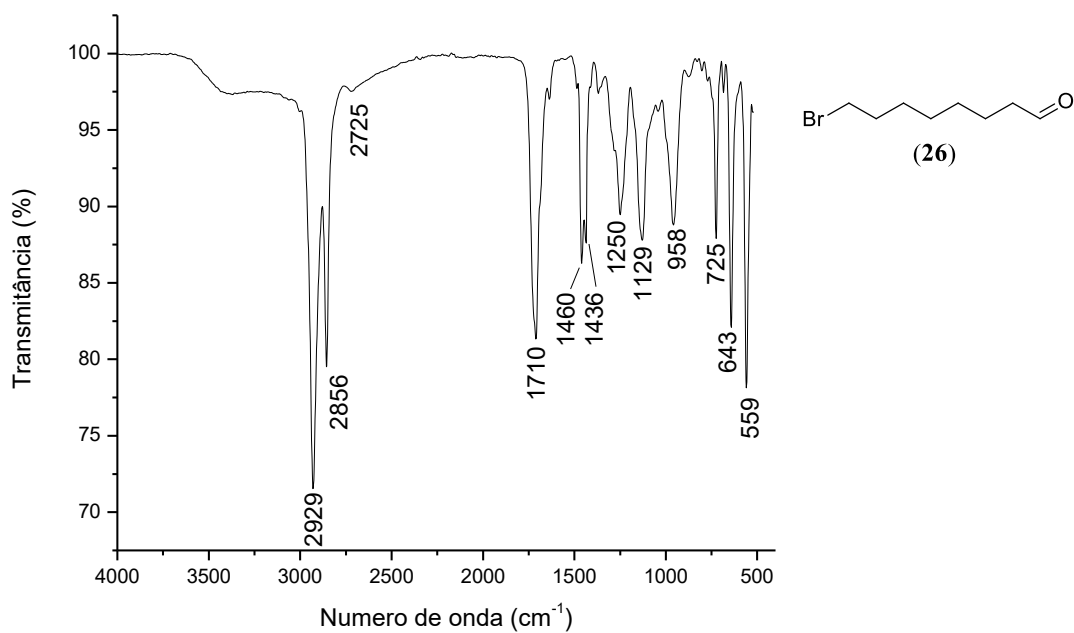
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) e DEPT 135 (superior) do composto **26**



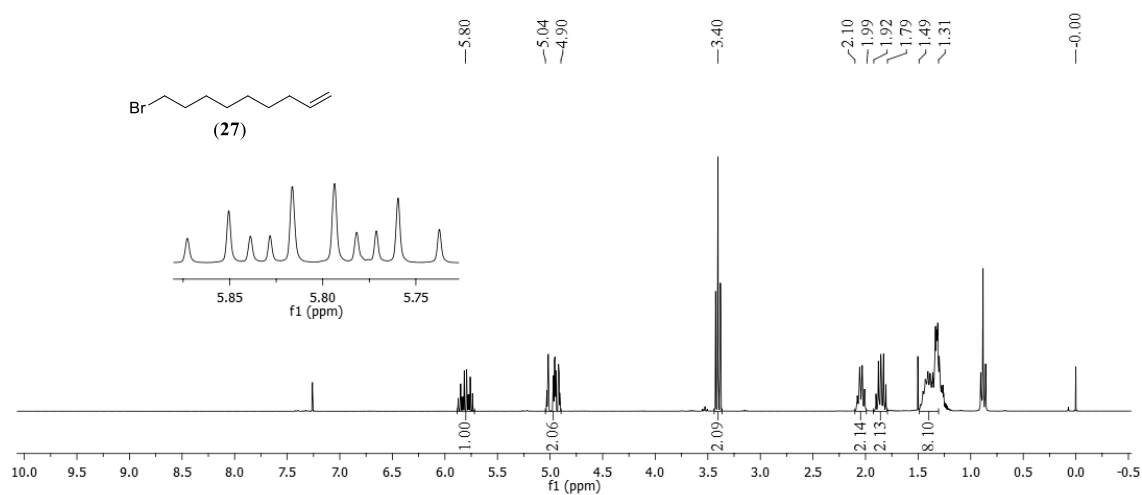
Espectro de massas do composto **26**



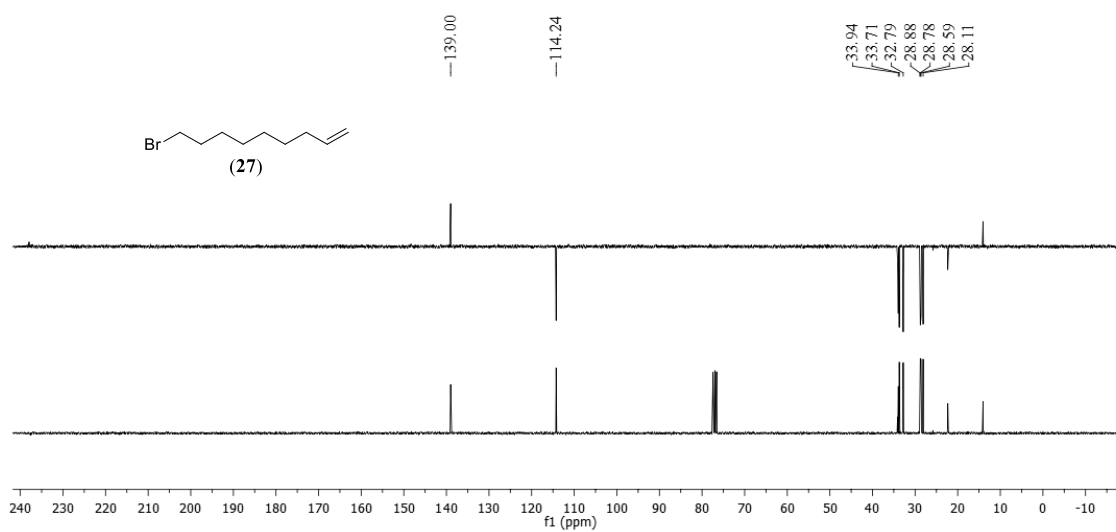
Espectro na região do infravermelho do composto **26**



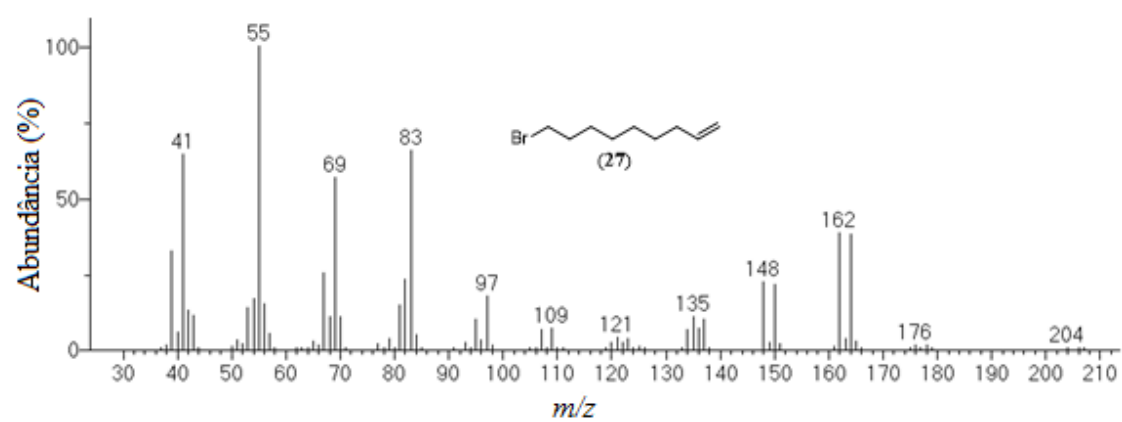
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do composto **27**



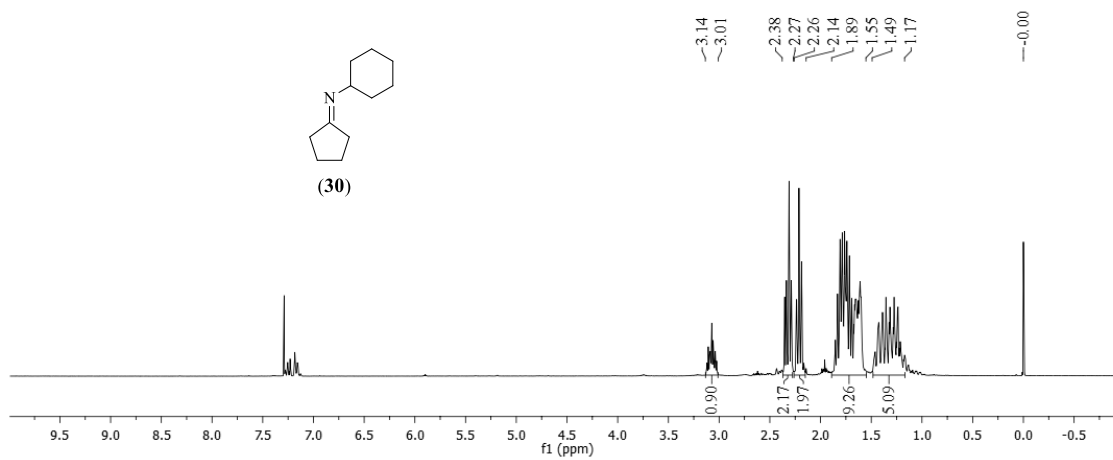
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) e DEPT 135 (superior) do composto **27**



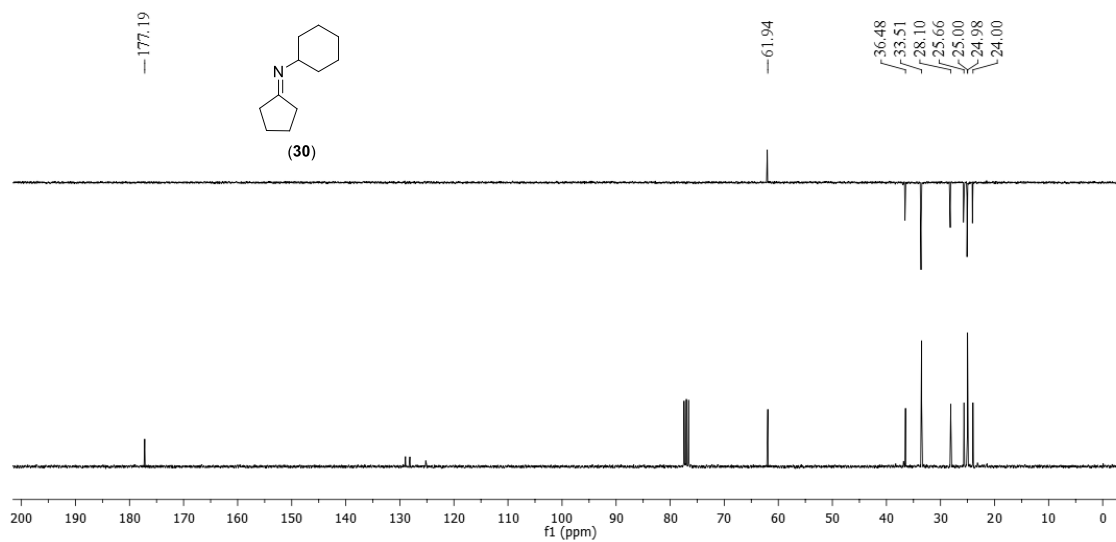
Espectro de massas do composto **27**



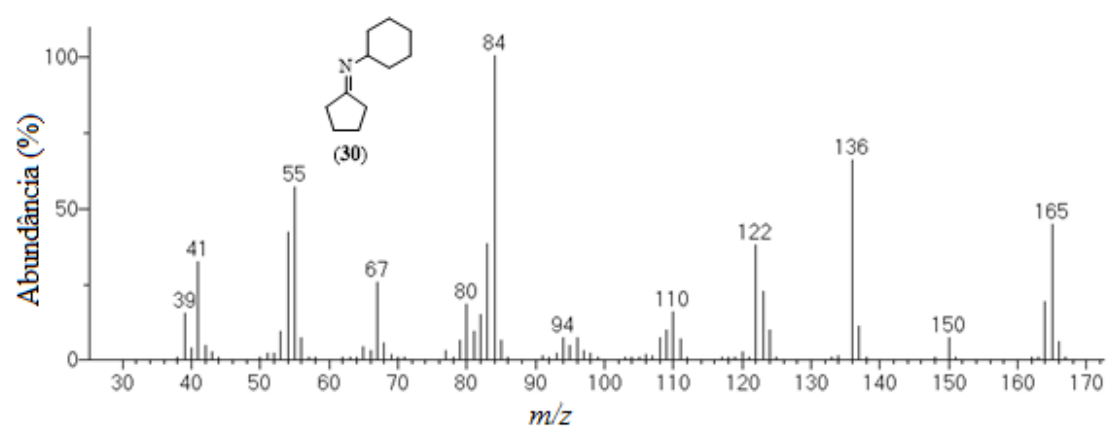
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do composto **30**



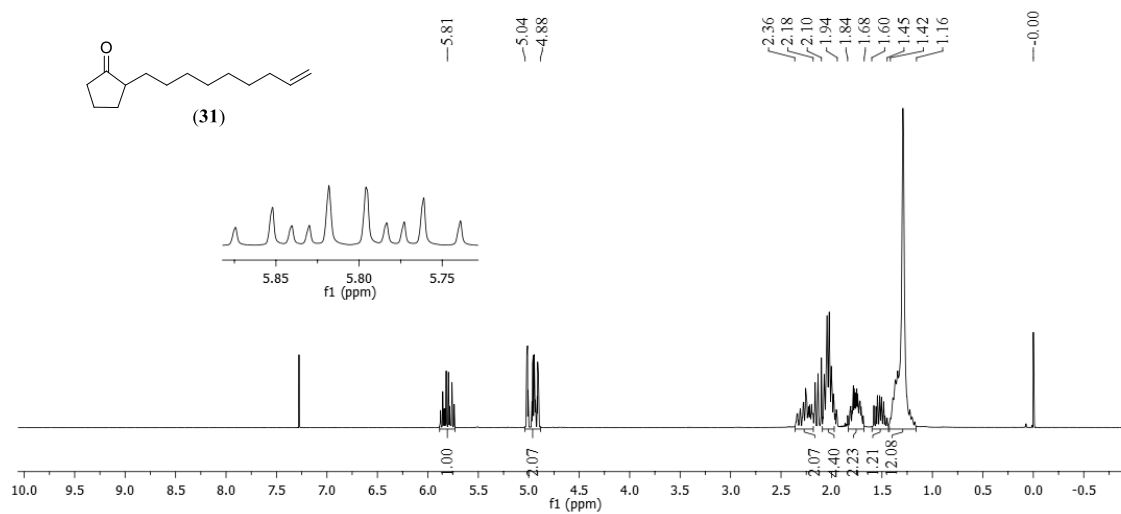
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) e DEPT 135 (superior) do composto **30**



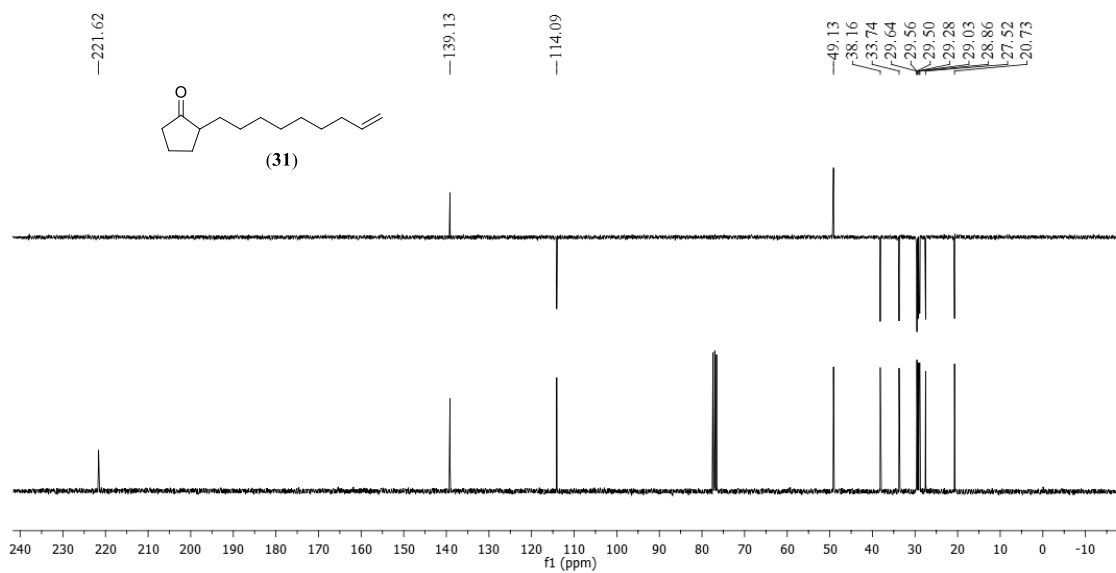
Espectro de massas do composto **30**



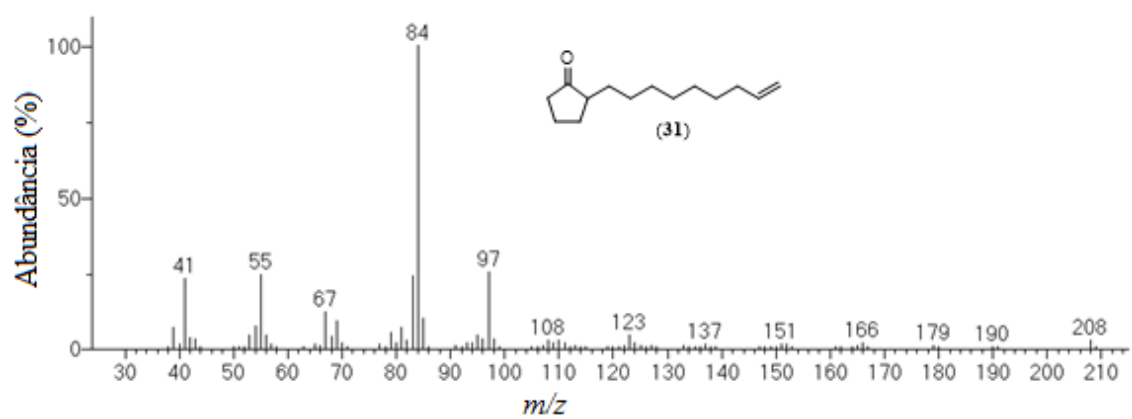
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do composto **31**



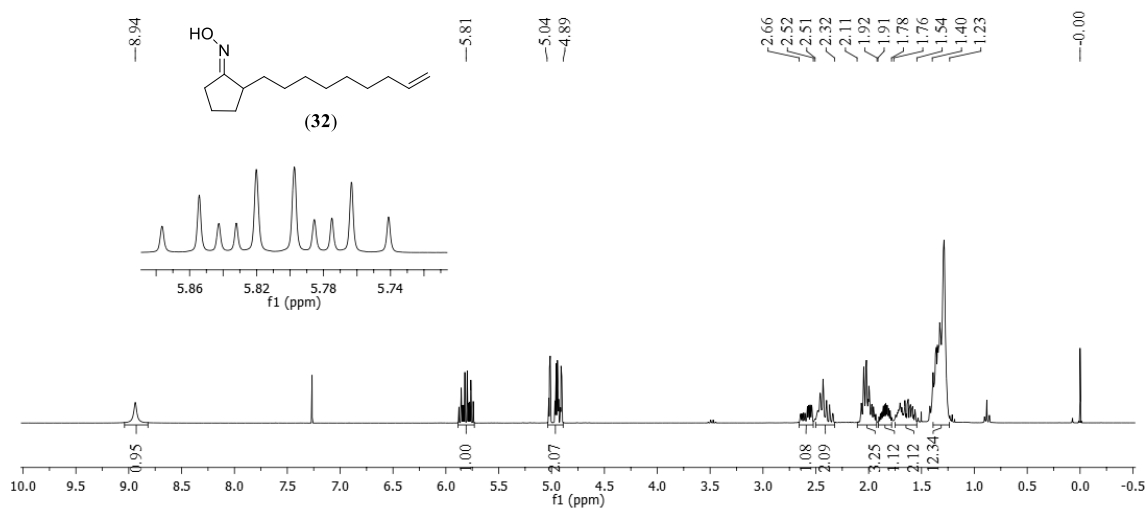
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) e DEPT 135 (superior) do composto **31**



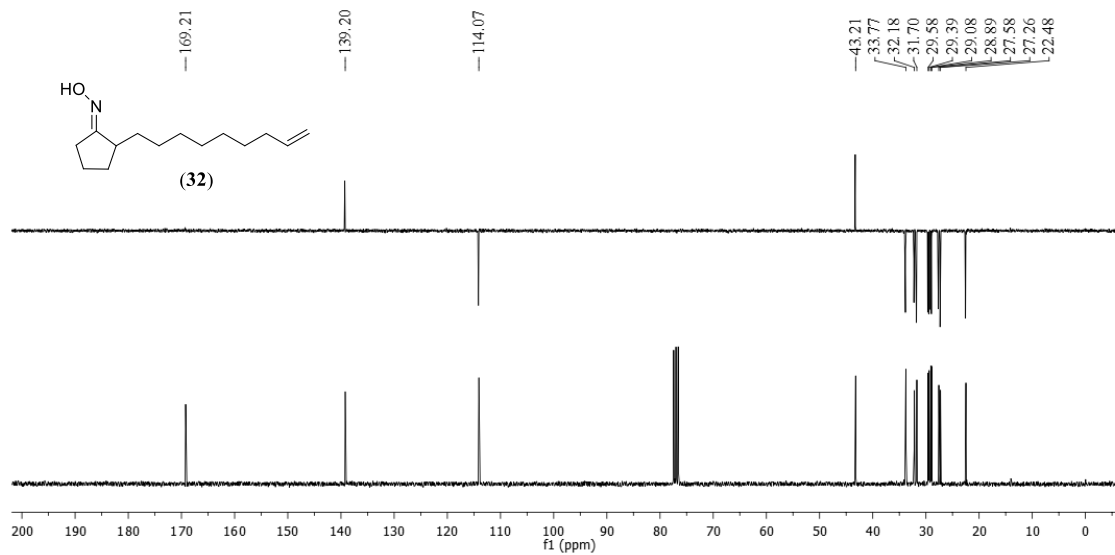
Espectro de massas do composto **31**



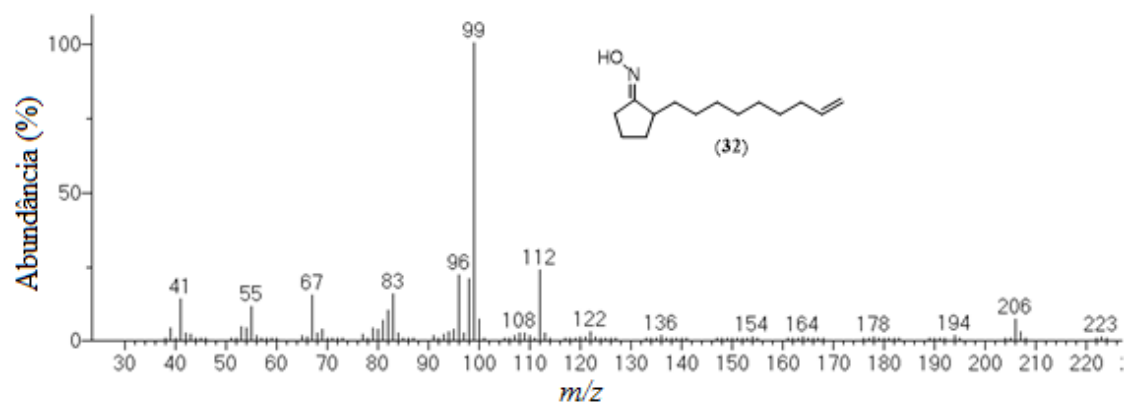
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do composto **32**



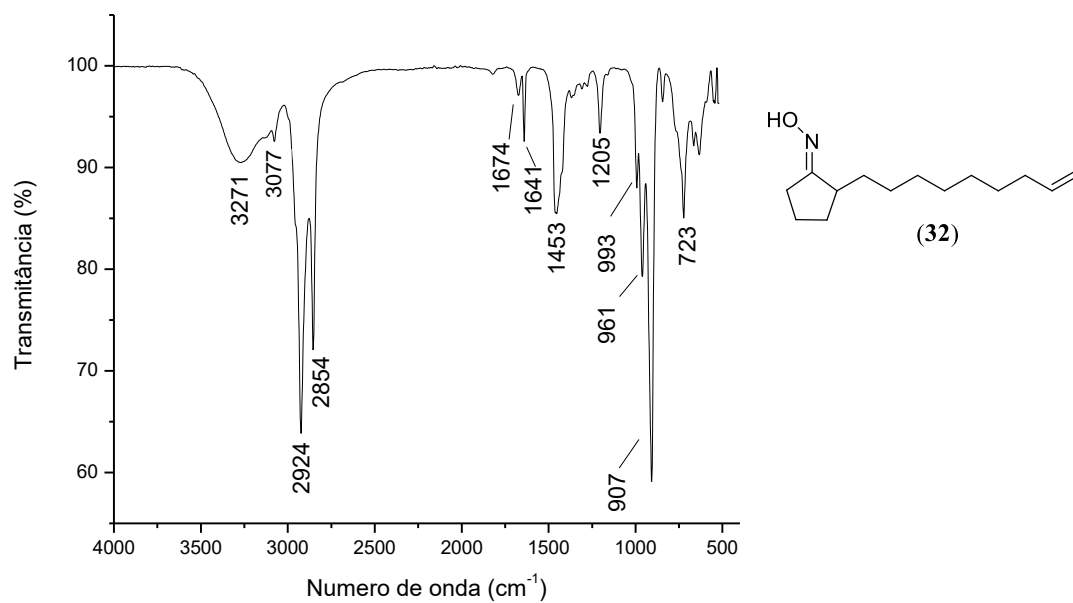
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) e DEPT 135 (superior) do composto **32**



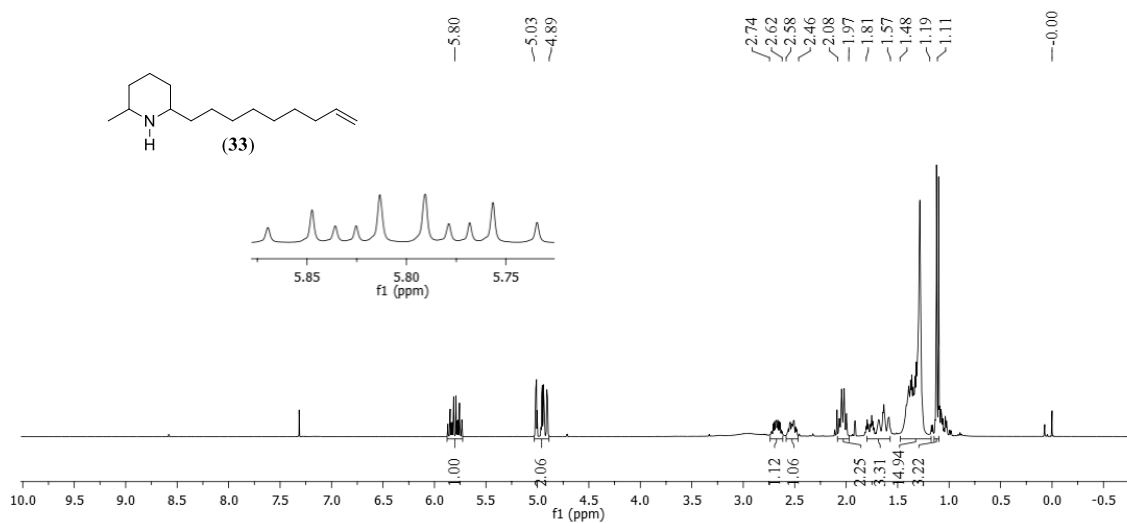
Espectro de massas do composto **32**



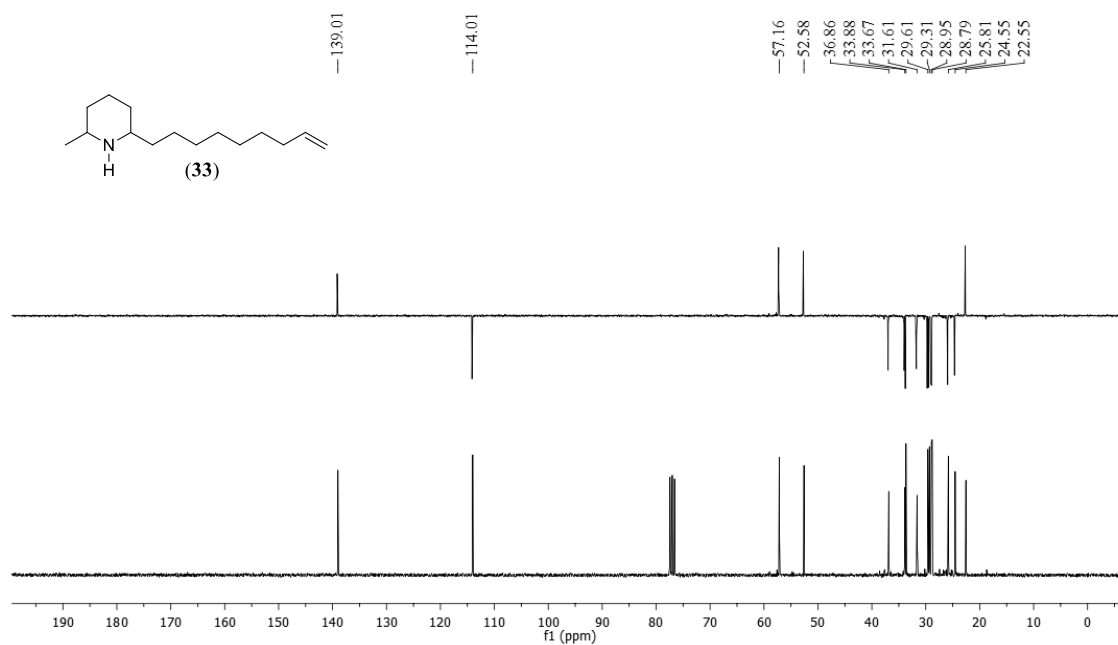
Espectro na região do infravermelho do composto **32**



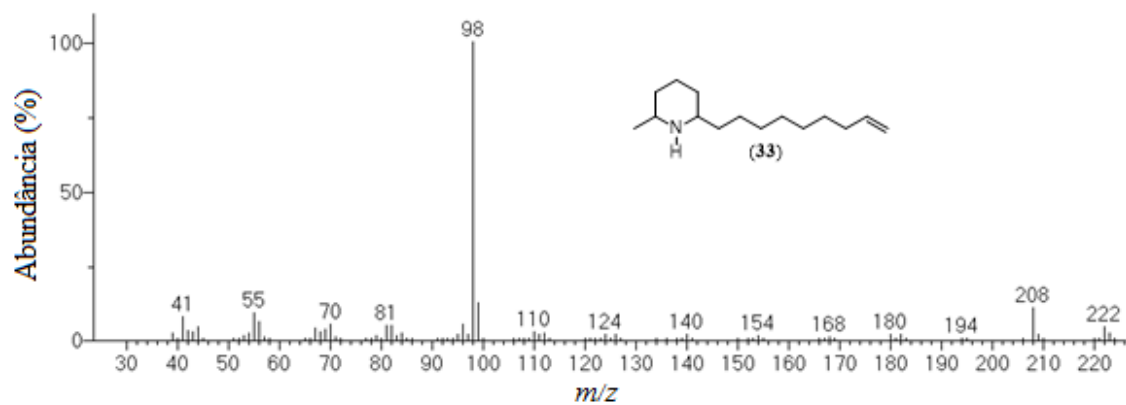
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do composto **33**



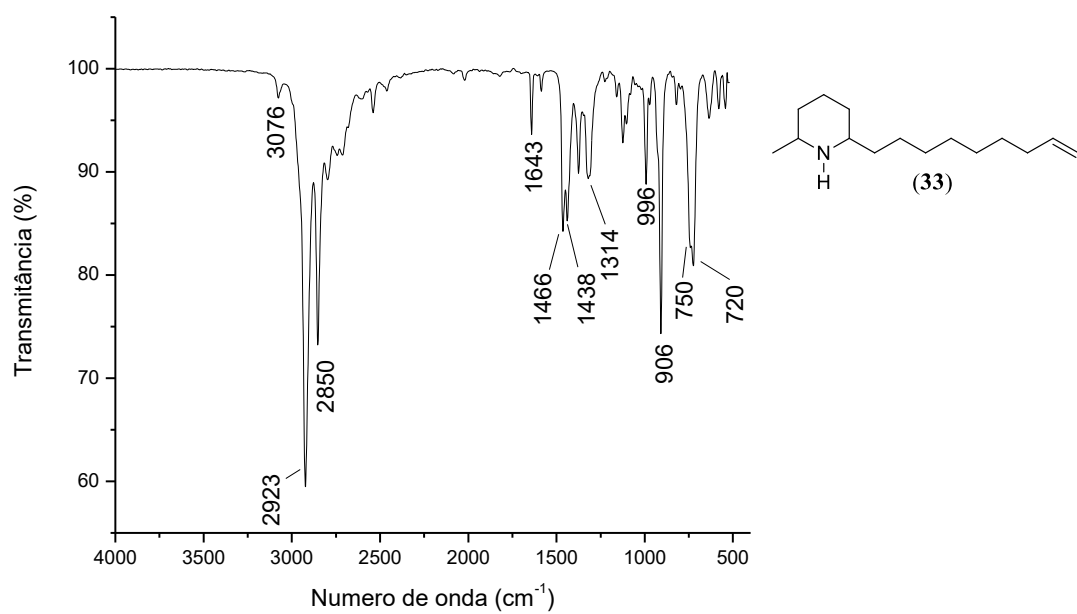
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) e DEPT 135 (superior) do composto **33**



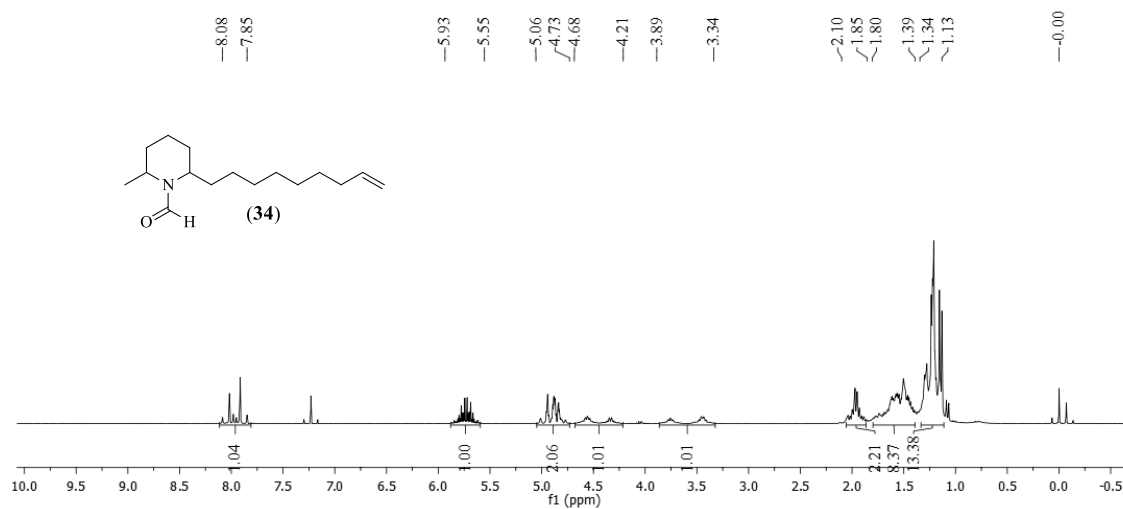
Espectro de massas do composto **33**



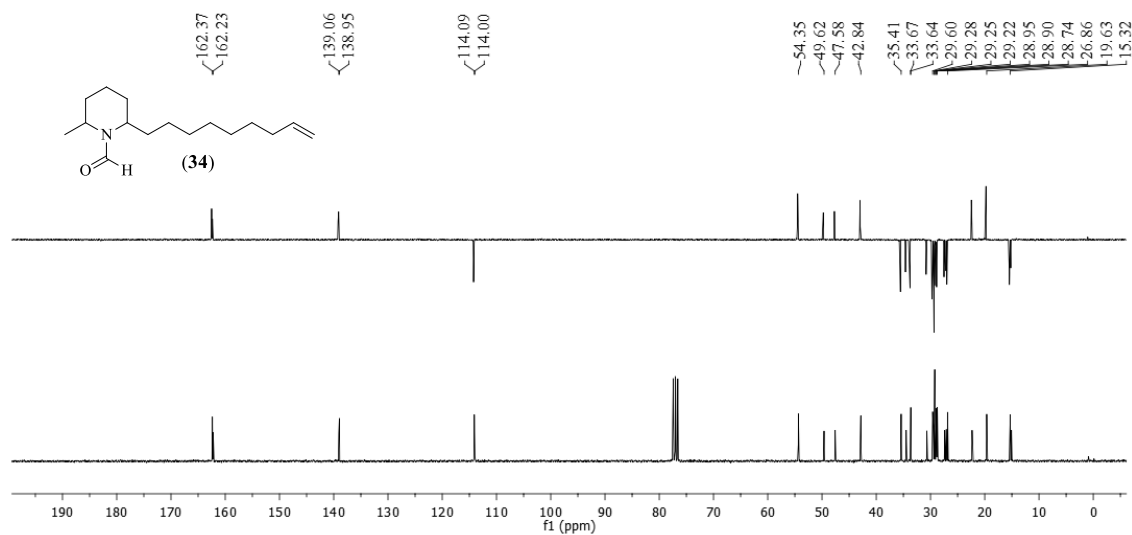
Espectro na região do infravermelho do composto **33**



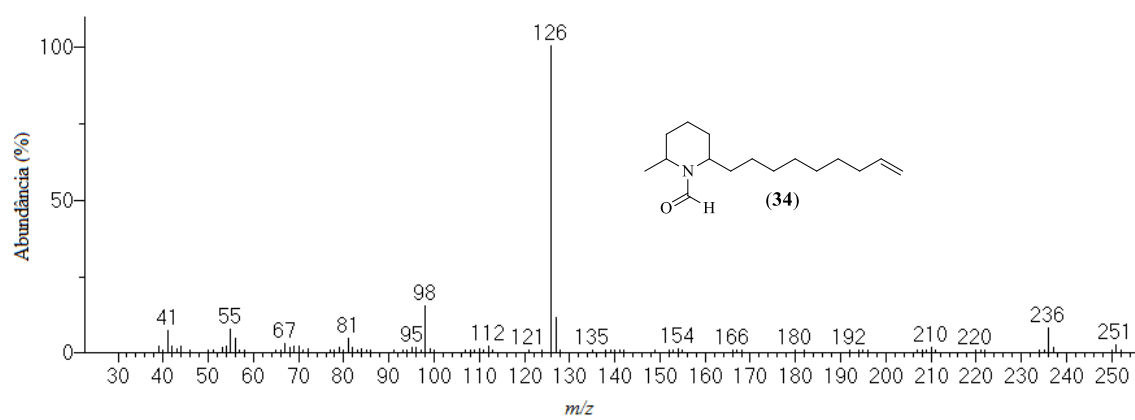
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do composto **34**



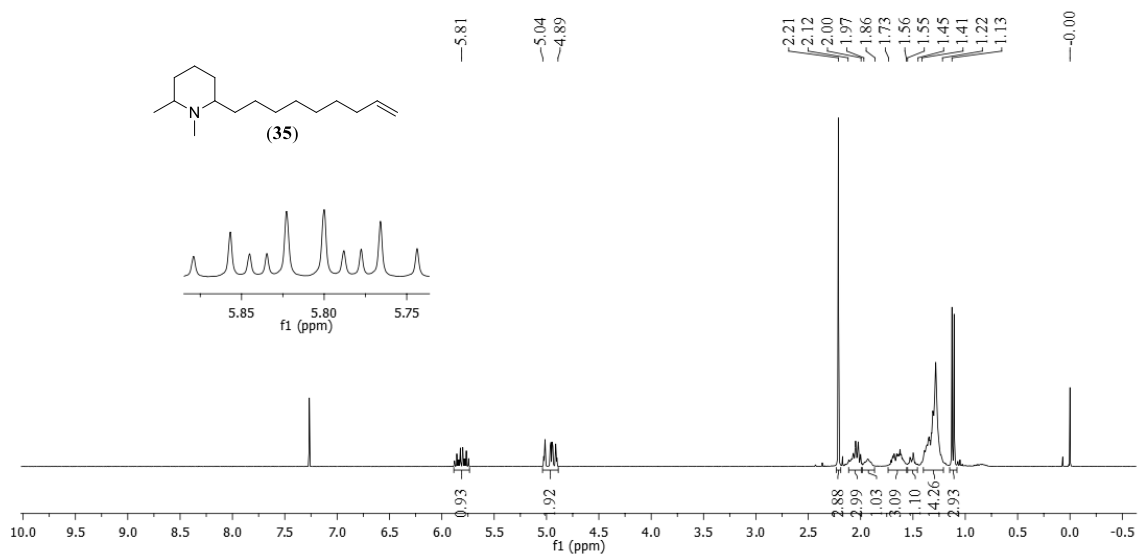
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) e DEPT 135 (superior) do composto **34**



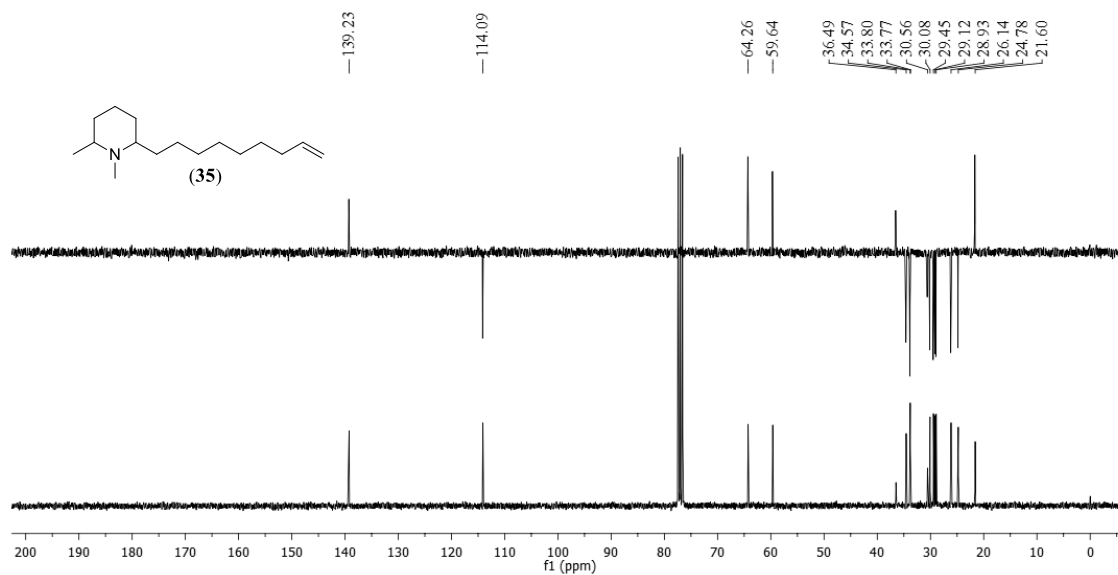
Espectro de massas do composto **34**



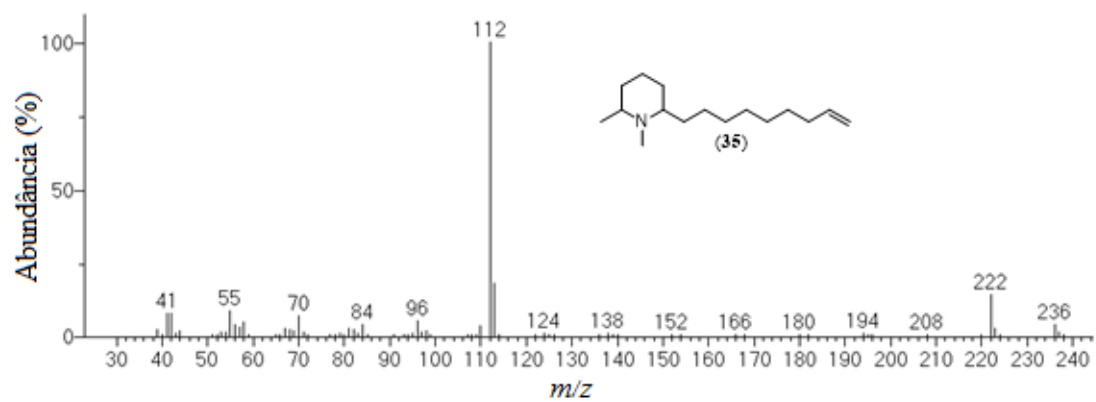
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) do composto **35**



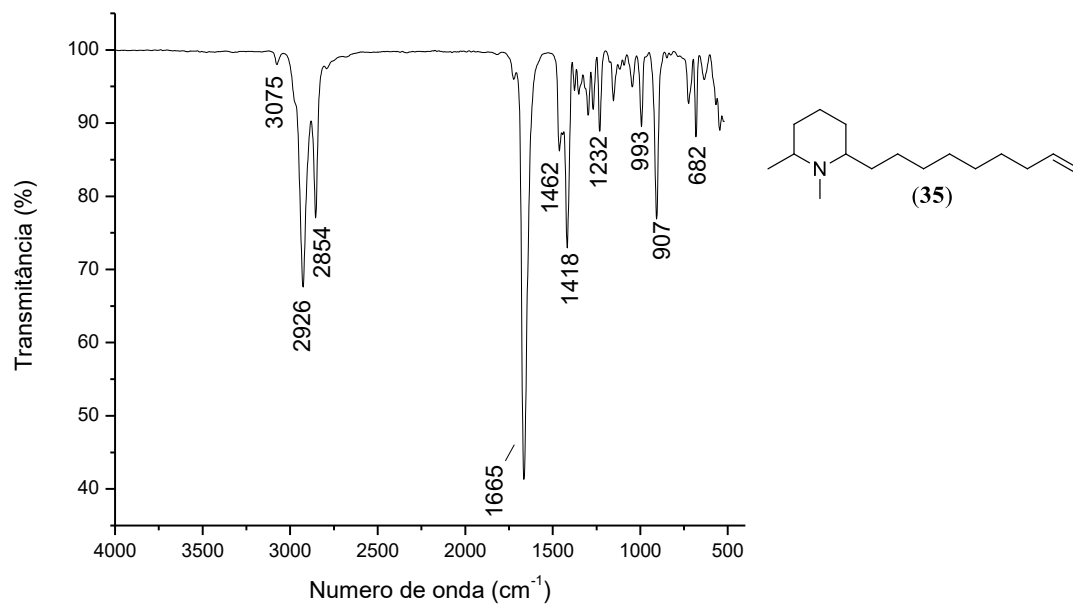
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) e DEPT 135 (superior) do composto **35**



Espectro de massas do composto **35**



Espectro na região do infravermelho do composto **35**



CC1(C)CCN(C1)CCCC[C@H](O)CO (36)

δ values: 3.74, 3.67, 3.66, 3.61, 3.47, 3.40, 3.20, 3.05, 2.99, 2.83, 2.47, 1.94, 1.78, 1.61, -0.00.

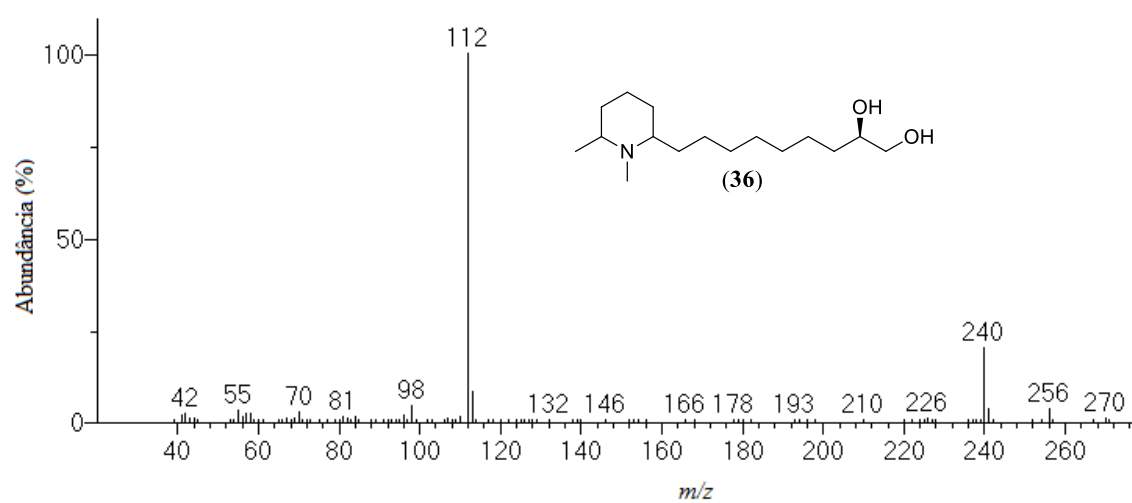
Integration values: 1.24, 1.23, 1.26, 1.41, 1.38, 2.86, 3.21, 20.00.

Chemical structure of **(36)** is shown as an inset: 1,1-dimethyl-4-(7-hydroxyheptyl)piperidine.

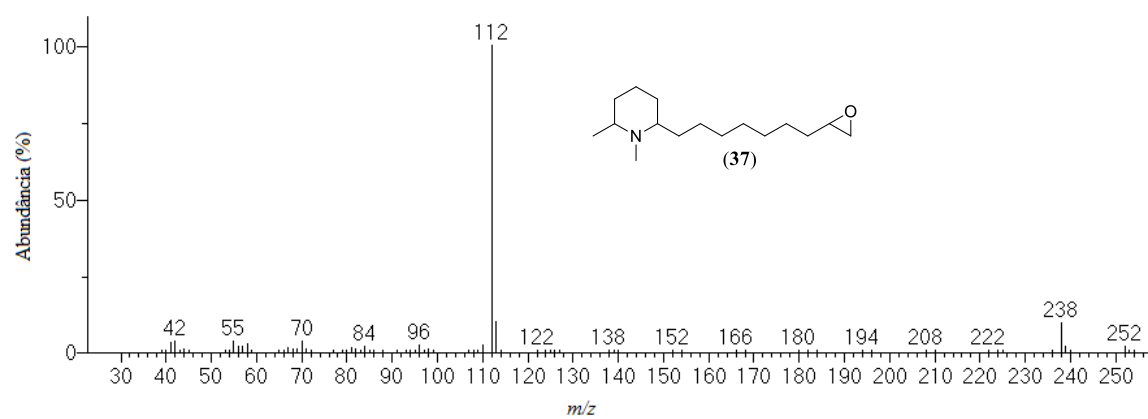
¹³C NMR spectrum (ppm) of **(36)** in CDCl₃ shows the following peaks (ppm):

- 72.01
- 71.92
- 66.88
- 64.02
- 59.63
- 32.92
- 30.94
- 28.90
- 28.82
- 28.66
- 28.60
- 25.74
- 25.70
- 25.12
- 25.09
- 23.29
- 18.58

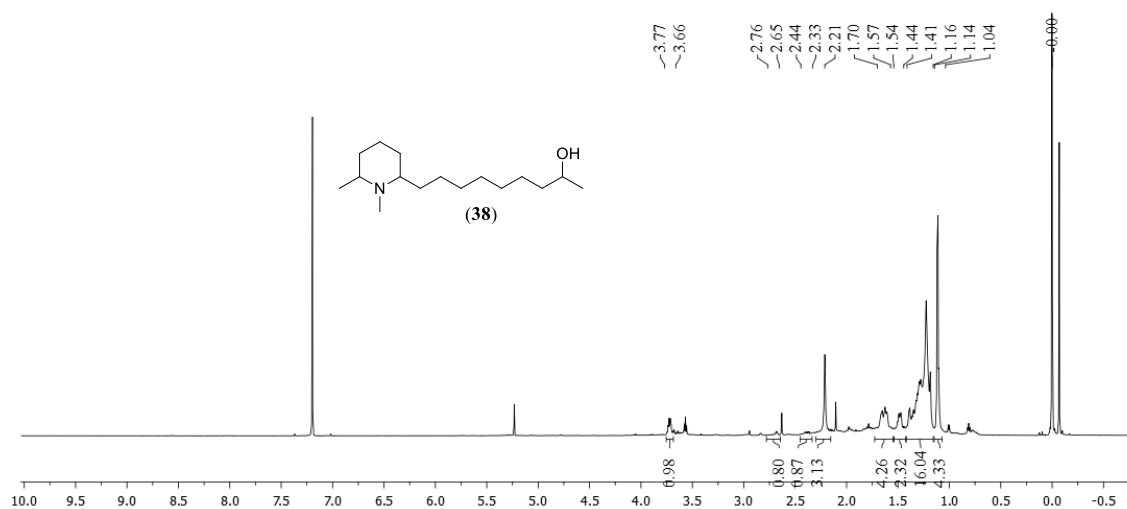
Espectro de massas do composto **36**



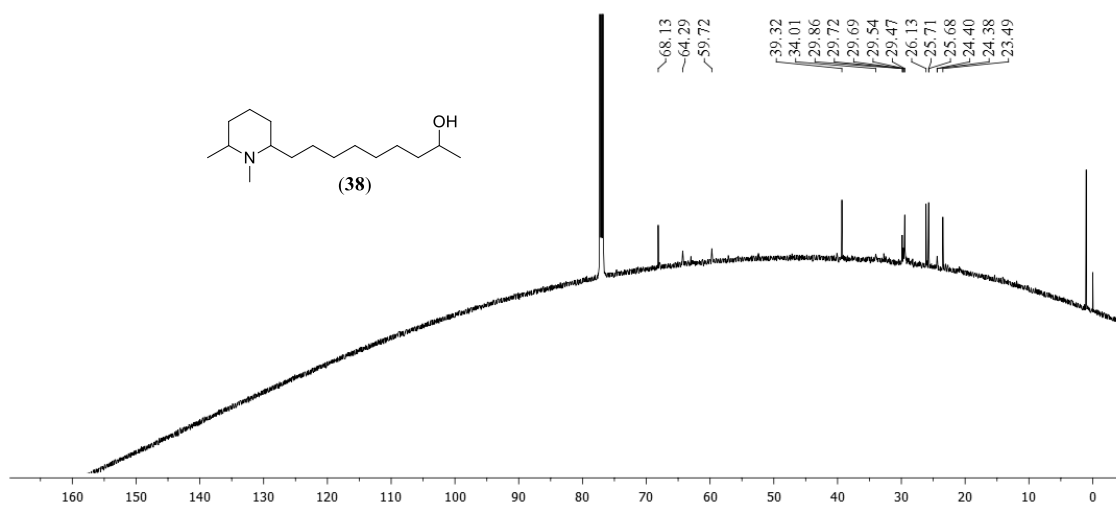
Espectro de massas do composto **37**



Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) do composto **38**



Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz) do composto **38**



Espectro de massas do composto **38**

